

Calendula officinalis L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Asteraceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Calêndula.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Flores.⁽³⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Uso externo como anti-inflamatório, cicatrizante e antisséptico.⁽⁴⁾Para o tratamento de lesões da pele e mucosas, promovendo a cicatrização e modulando os possíveis focos inflamatórios.^(5,6)**CONTRAINDICAÇÕES**Contraindicado a pacientes com histórico de hipersensibilidade ou alergia aos componentes do fitoterápico ou a outras plantas da família Asteraceae.⁽⁷⁾ Não deve ser administrado durante a gravidez, lactação ou para crianças sem supervisão médica.⁽⁸⁾**PRECAUÇÕES DE USO**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

EFEITOS ADVERSOSReações alérgicas e sensibilização da pele foram relatadas. Efeitos espermicida, antifertilizante e uterotônico também foram relatados.⁽⁷⁾**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

FORMAS FARMACÊUTICASInfusão: 1 a 2 g em 150 mL de água.⁽⁴⁾Tintura: 1:10 em álcool 70% ou 1:5 em álcool 90%.^(4,8,9)Extrato fluido: 1:1 em álcool 40%.⁽⁹⁾Gel: com extrato glicólico a 10%.⁽⁸⁾Creme: com extrato glicólico a 10%.⁽⁸⁾Pomada (base de lanovaselina) a 10% com extrato hidroalcoólico (tintura 1:5).⁽³⁴⁾**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)***Tópica*Infusão: aplicar três vezes ao dia com auxílio de algodão ou sob a forma de bochechos ou gargarejos.⁽²⁸⁾Tintura: realizar bochechos ou gargarejos com 25 mL de tintura diluída em 100 mL de água.⁽²⁸⁾Gel: aplicar na área afetada três vezes ao dia a formulação contendo 10% da tintura.⁽²⁸⁾Creme ou pomada: aplicar na área afetada três vezes ao dia nos casos de eczemas ou uma vez ao dia nos casos de feridas a formulação contendo 10% do extrato glicólico.^(28, 34)**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**

O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem para o uso externo. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas ou por outra via, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASÓleo essencial, carotenoides, triterpenos, esteroides, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas.^(4-7,10-14)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Foram demonstradas ações antimicrobiana,⁽¹⁵⁾ anti-inflamatória,^(16,17) cicatrizante e sobre mucosite oral.^(18,19)

Extratos de *Calendula officinalis* são capazes de aumentar a revascularização,⁽²⁰⁾ efeito que pode contribuir para a atividade cicatrizante atribuída à espécie. O número de microvasos observados em membranas corioalantóica de galinha tratadas com extrato aquoso a 3% das flores de *C. officinalis* foi significativamente maior do que nas membranas tratadas com o controle ($20,3 \pm 2,9$ versus $3,8 \pm 0,2$ respectivamente, $p < 0,0001$). Esse efeito foi associado à deposição de ácido hialurônico, observada nas membranas tratadas, mas não nas membranas controle.

Ainda, constituintes isolados do extrato aquoso de *C. officinalis*, como polissacarídeos, aumentam a fagocitose em granulócitos humanos *in vitro* e *in vivo* em camundongos (via intraperitoneal 10 mg/kg).^(21,22)

O extrato hidroalcoólico das flores de *C. officinalis*, incorporado em base gel (a 5 ou 10%), foi testado em modelo de mucosite da cavidade oral em hamsters. Os grupos tratados com o gel (5 e 10%), administrado topicamente diariamente após o 12º dia, foram capazes de reduzir os escores da mucosite comparados ao grupo controle. Esses escores estavam associados à completa epiteliação e a presença de tecido conectivo normal no grupo tratado com gel a 10%.

Em um estudo com coelhos machos,⁽²³⁾ um creme a base de tintura de *C. officinalis* a 5% administrado por via tópica diariamente, foi capaz de aumentar o número de fibroblastos nas feridas cirúrgicas induzidas na região cervical dorsal dos animais em relação ao grupo controle. Uma pomada com base de vaselina formulada com extrato etanólico de *C. officinalis* também foi capaz de acelerar o processo de cicatrização em feridas cirúrgicas de cães.⁽²⁴⁾

Em um estudo que avaliou o efeito combinado da terapia com ultrassom e aplicação tópica de gel a base de *C. officinalis* em lesões musculares feitas cirurgicamente em ratos, foram descritos efeitos cicatrizante e anti-inflamatório quando da aplicação combinada do gel e terapia com ultrassom comparado apenas ao ultrassom isoladamente.⁽²⁵⁾

O efeito anti-inflamatório da espécie tem sido atribuído à presença de ésteres de álcoois triterpênicos, como o palmitato e miristato de faradiol e a glicosídeos triterpênicos. No estudo envolvendo a ação de ésteres de faradiol em modelo de inflamação induzido por ésteres de forbol em orelha de

camundongos,⁽¹⁶⁾ os percentuais de inibição do edema encontrados foram de 55, 46, 45, 49 e 73% para a mistura de monoésteres de faradiol, 3-miristato de faradiol, 3-palmitato de faradiol, Ψ -taraxasterol, e faradiol, respectivamente. A atividade de vários glicosídeos triterpênicos isolados de *C. officinalis* sobre a inflamação induzida por acetato de tetradecanoil forbol (TPA) em orelha de camundongos também foi estudada.⁽¹⁷⁾ Nove glicosídeos triterpênicos foram capazes de inibir a inflamação induzida por TPA em orelha de camundongo com valores de inibição médios (DI50) variando entre 0,05 a 0,2 mg/orelha. A atividade anti-inflamatória relatada para os extratos das flores de *C. officinalis* está relacionada à sua ação cicatrizante, já que em muitos casos o processo inflamatório normal que acompanha a cicatrização e que leva à formação do tecido de granulação pode estar exacerbado.⁽¹⁷⁾

Toxicológicos

Não foi observado efeito espermicida induzido por extrato de calêndula sobre espermatozoides humanos.⁽²⁶⁾ Baixa toxicidade aguda e subcrônica em ratos.⁽²⁷⁾ Foi observado aumento nos níveis séricos da ureia, alanina e aminotransferase, após administração de altas doses do extrato, possivelmente devido a sobrecarga renal e hepática.⁽²⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

O uso do infuso de calêndula, quatro vezes ao dia, durante sete dias, na forma de enxaguatório bucal, produziu a cicatrização do tecido lesionado após cirurgia periodontal.⁽²⁸⁾ A utilização de gel oral contendo extrato de flores de calêndula (2%, p/v) reduziu a intensidade da mucosite orofaríngea induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.⁽²⁹⁾ Foi observada atividade antisséptica em pacientes tratados com formulação a base da tintura de calêndula após extração dos terceiros molares.⁽³⁰⁾

Em um estudo aberto, não controlado, trinta pacientes com queimaduras, foram tratados por meio de aplicações de hidrogel contendo 10% de extrato hidroetanólico de *C. officinalis*, três vezes ao dia, por 14 dias. O efeito foi notado pela redução dos sinais de eritema, edema, bolhas, dor e sensibilização ao calor.⁽³¹⁾

Revisão sistemática identificou seis ensaios clínicos envolvendo calêndula e concluiu que cremes a base de extrato de calêndula (2-10%) são úteis na cicatrização de feridas.⁽³²⁾

Em ensaio clínico duplo-cego, randomizado,⁽³³⁾ comparou-se a eficácia, de um creme-gel, gel de aloe (n=32) com uma pomada de calêndula a 1,5% (n=34), em diminuir a severidade e a frequência de dermatite induzida por uso de fralda. A severidade

da dermatite foi reduzida em ambos os grupos ao final do tratamento ($p=0,001$), mas de forma mais pronunciada no grupo tratado com *C. officinalis* ($p = 0,001$). Não houve relato de nenhuma reação adversa aos tratamentos.

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/2709695>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) SILVA, E. J. R.; AGUIAR, F. J. S.; GONÇALVES, E. S.; SOUSA, I. M.V.; DIMECH, G. S.; FRAGA, M. C. C. A.; COELHO, M. C.O. C.; WANDERLEY, A. G. Avaliação do tratamento subcrônico com o extrato hidroalcoólico de *Calendula officinalis* L. sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em ratas Wistar. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 15, p. 88-93, 2005.
- (3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. v. 2, p. 714, Brasília, DF: **ANVISA**, 2010.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011, 126p.
- (5) BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. (Ed.). **Herbal medicine: expanded Commission E monographs**. Austin, TX: American Botanical Council, 2000.
- (6) ESCOP. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. **Monographs**. 2nd ed. 2003.
- (7) MULEY, B. P.; KHADABADI, S. S.; BANARASE, N. B. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 8, p. 455-465, 2009.
- (8) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p 35-44, 2004.
- (9) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral: Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos**. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194p.
- (10) WOJCIECHOWSKI, Z.; BOCHENSKA-HRYNIEWICZ, M.; KUCHARCZAK, B.; KASPRZYK, Z. Sterol and triterpene alcohol esters from *Calendula officinalis*. **Phytochemistry**, v. 11, p. 1165–1168. 1972.
- (11) ŚLIWOWSKI, J.; KASPRZYK, Z. Stereospecificity of sterol biosynthesis in *Calendula officinalis* flowers. **Phytochemistry**, v. 13, p. 1451–1457, 1974.
- (12) CIBOROWSKI, P.; WILKOMRSKI, B.; ZDROJEWSKI, W.; KASPRZYK, S. Biosynthesis of Oleanolic Acid Glycosides in *Calendula officinalis* Inflorescences. **Phytochemistry**, v. 22, p. 107-109, 1983.

- (13) KURKIN, V. A.; SHAROVA, O. V. Flavonoids from *Calendula officinalis* flowers. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 43, p. 216-216, 2007.
- (14) OLENNIKOV, D. N.; KASHCHENKO, N. I. New isorhmanetin glycosides and other phenolic compounds from *Calendula officinalis*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 49, p. 833-840, 2013.
- (15) EFSTRATIOU, E.; HUSSAIN, A. I.; NIGAM, P. S.; MOORE, J. E.; AYUB, M. A.; RAO, J. R. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 18, p. 173-176, 2012.
- (16) ZITTERL-EGLESEER, K.; SOSA, S.; JURENITSCH, J.; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.; DELLA LOGGIA, R.; TUBARO, A. *et al.* Anti-oedematous activities of the main triterpenoid esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 57, n. 2, p. 139-144, 1997.
- (17) UKIYA, M.; AKIHISA, T.; YASUKAWA, K.; TOKUDA, H.; SUZUKI, T.; KIMURA, Y. Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 12, p. 1692-1696, 2006.
- (18) PARENTE, L. M. L.; SILVA, M. S. B.; BRITO, L. A. B.; LINO-JÚNIOR, R. S.; PAULA, J. R.; TREVENZOL, L. M. F.; ZATTA, D. T.; PAULO, N. M. Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, p. 383-391, 2009.
- (19) TANIDEH, N.; TAVAKOLI, P.; SAGHIRI, M. A.; GARCIA-GODOY, F.; AMANAT, D.; TADBIR, A. A.; SAMANI, S. M.; TAMADON, A. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical *Calendula officinalis*. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 115, p. 332-338, 2013.
- (20) PATRICK, K. F.; KUMAR, S.; EDWARDSON, P. A.; HUTCHINSON, J. J. Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the European marigold. **Phytomedicine**, v. 3, p. 11-18, 1996.
- (21) RAY, D.; MUKHERJEE, S.; FALCHI, M.; BERTELLI, A.; BRAGA, P. C.; DAS, D. K. Amelioration of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury with *Calendula Officinalis*. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 11, p. 849-854, 2010.
- (22) NÖLDNER, M.; MÜSCH, W.; KOCH, E. Memory and cognition enhancing activities of an ethanolic extract from *Calendula officinalis* flowers after oral administration in rats and mice. **Planta Medica**, v. 79, p. 19, 2013.
- (23) PAGNANO, L. D. O.; BARALDI-ARTONI, S. M.; PACHECO, M. R.; SANTOS, E. D.; OLIVEIRA, D.; LUI, J. F. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. **Ciênc rural**, v. 38, n. 6, p. 1662-1666, 2008.
- (24) MENEZES, F. F. D. **Avaliação da Calendula officinalis L. na cicatrização cutânea de cães**. Aspectos clínicos, histopatológicos e histoquímicos. 2006. 82 f. Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Medicina Veterinária, Recife, 2006.
- (25) DA SILVA, R. D.; DE ALBUQUERQUE, B. A. C.; ODA, J. Y.; TAKEMURA, O. S. Effect of ultrasound associated with calendula gel on restorative activity in experimental muscular injuries. **Acta Scientiarum - Health Sciences**, v. 32, n. 2, p. 135-40, 2010.
- (26) SUÁREZ, J. P.; DUQUE, D. C.; GÓMEZ, A. A.; ARANGO, V.; CADÁVID, A.; MAYA, W. C. Efecto del extracto de *Anethum graveolens*, *Melissa officinalis* y *Calendula officinalis* sobre espermatozoides humanos. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 17, p. 420-430, 2012.
- (27) LAGARTO, A.; BUENO, V.; GUERRA, I.; VALDÉS, O.; VEGA, Y.; TORRES, L. Acute and subchronic oral toxicities of *Calendula officinalis* extract in Wistar rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 63, p. 387-391, 2011.
- (28) MERCADO, L. F.; HERRERA, A. H.; CABALLERO, A. D. Enjuagues de *Calendula officinalis* como alternativa de los antisépticos orales. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 50, p. 436-442, 2013.
- (29) BABAEE, N.; MOSLEMI, D.; KHALILPOUR, M.; VEJDANI, F.; MOGHADAMNIA, Y.; BIJANI, A.; BARADARAN, M.; KAZEMI, M. T.; KHALILPOUR, A.; MOGHADAMNIA, M. P. A. Antioxidant capacity of *Calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. **Daru Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 18, 2013.
- (30) FARIA, R. L.; CARDOSO, L. M. C.; AKISUE, G.; PEREIRA, C. A.; JUNQUEIRA, J. C.; JORGE, A. O. C.; SANTOS JÚNIOR, P. V. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, p. 476-482, 2011.

(31) BARANOV VON A. P. Calendula – wie ist die wirksamkeit bei verbrennungen und verbrühungen? **Dtsch Apotheker Zeitung**, v. 139, p. 2135–2138, 1999.

(32) LEACH, M. J. *Calendula officinalis* and wound healing: A systematic review. **Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice**, v. 20, n. 8, p. 236-243, 2008.

(33) PANAH, Y.; SHARIF, M. R.; SHARIF, A.; BEIRAGHDAR, F.; ZAHIRI, Z.; AMIRCHOPANI, G. *et al.* A randomized comparative trial on the therapeutic efficacy of topical *Aloe vera* and *Calendula officinalis* on diaper dermatitis in children. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 1-5, 2012.

(34) BORELLA, J.C.; RIBEIRO, N.S.; TEIXEIRA, J.C.L.; CARVALHO, D.M.A. Avaliação da espalhabilidade e do teor de flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 31, n. 2, p. 193-197, 2010.