

CALÈNDULA

Revisió etnofarmacològica i terapèutica del gènere *Calendula*

El gènere Calendula pertany a la família de les asteràcies (compostes) i se n'han identificat entre dotze i vint espècies. Entre elles, les més estudiades són C. officinalis i C. arvensis.

Les plantes del gènere Calendula tenen propietats medicinals i s'han emprat per al tractament de danys a la pell, com ara ferides i úlceres, des dels temps dels grecs fins a l'actualitat. Al llarg del segle XX, s'han dut a terme diferents estudis farmacològics sobre l'activitat dels seus fitoconstituents, principalment en Calendula officinalis, els quals han revelat la seva activitat antiinflamatòria i antioxidant, han confirmant la seva utilitat en les lesions cutànies i en la curació de cremades, i han constatat les seves propietats antibacterianes i antivirals.

Actualment, la medicina es fonamenta en la millor evidència disponible a l'hora de prendre decisions (medicina basada en evidències - MBE), la qual cosa significa que la informació per a la solució de problemes clínics s'obté a partir dels resultats de la investigació clínica. Per garantir una acció terapèutica segura i fiable i poder convèncer els professionals sanitaris de la utilitat de la calèndula com a part de l'arsenal terapèutic, és necessari fer assajos clínics ben dissenyats i amb una mostra de mida adequada.

TEXT: Carme Carré Llopis



Calendula officinalis

El gènere *Calendula*

El gènere *Calendula* pertany a la família de les compostes o asteràcies (Taula 2) i inclou entre dotze i vint espècies herbàcies anuals o perennes. Les espècies presents a Catalunya són *Calendula officinalis* i *Calendula arvensis*, conegudes amb el nom vulgar de boixac, meravella o, simplement, calèndula.

Es creu que el nom científic d'aquest gènere prové del llatí *calendae*, fent referència a calendari, atès que les flors s'obren amb la llum i es tanquen amb la foscor, un fenomen vegetal que s'anomena nictinàstia i que es caracteritza per seguir el ritme circadiari.

Es tracta de plantes herbàcies no gaire altes (40 o 50 cm), de tiges erectes i ramificades des de la base formant denses mates. Les fulles són lanceolades, simples, lleugerament pubescents i d'entre 5 i 20 cm de llarg. Les inflorescències, en capítol radiat, tenen una coloració que va de groga a taronja intens, essent, consegüentment, molt vistoses. Val a dir que ambdues espècies floreixen gairebé al llarg de tot l'any.

El gènere *Calendula* és originari de la regió mediterrània, però es troba distribuït per tot el món, ja que diverses de les seves espècies, com *Calendula officinalis*, són emprades ornamentalment en jardineria. A Catalunya, també la podem trobar en camps, ja que s'ha escapat de jardins. Molt més freqüent, no obstant, és *Calendula arvensis*, que és una planta autòctona que es pot trobar fàcilment prop de camins, en erms, marges i terres de cultiu (en zones arvenses).



Calèndula

Responsabilitat i precaució amb les plantes

TAULA 1. NOMS COMUNS DE LA CALÈNDULA

Cast.: Maravilla	Fr.: Souci
Cat.: Boixac, caldiró	Engl.: Marigold
Eus.: Iherrilili	It.: Calendola
Al.: Rigelblume	Por.: Belas noites

TAULA 2. TAXONOMIA

Regne: Plantae	Família: Asteraceae
Divisió: Magnoliophyta	Subfamília: Asteroideae
Classe: Magnoliopsida	Tribu: Calenduleae
Ordre: Asterals	Gènere: <i>Calendula</i> L.

Història de l'ús de la calèndula

L'ús terapèutic de les inflorescències de calèndula i els remeis que se n'elaboren es remunten a l'edat mitjana. Aleshores es considerava una planta medicinal de múltiples usos i molt apreciada per les seves propietats curatives. Val a dir, però, que ja s'utilitzava a la regió mediterrània des de l'època dels antics grecs i, amb anterioritat, ja era coneguda pels hindús, els quals l'usaven amb diverses finalitats: com a herba medicinal, per obtenir-ne tint per a teles, per ús alimentari i també com a cosmètic. Carlemany va ordenar en la *Capitulare de villis vel curtis imperii* (acta legislativa –capítol– i reial decret de finals del segle VIII o principis del segle IX, on l'emperador decretava un conjunt de normes sancionadores estrictes), que es cultivessin en els seus camps una sèrie d'herbes i condiments. En el volum 3 d'aquesta obra legislativa, hi trobem una planta que anomenen "*solsequiam*", que significa la que segueix el sol; actualment, aquesta planta s'ha identificat com *Calendula officinalis*. Aleshores va ser classificada com 'herbes en pot', atribuint-li propietats sudorífiques, depuratives, emmenagogues, cicatritzants i colagogues. Per les seves propietats remeieres, a l'edat mitjana va començar a cultivar-se als horts i jardins dels convents i monestirs. Hildegarda von Bingen (1098- 1179) ja la citava en la seva recopilació *Liber simplicis medicinae o Physica* [1]. En l'actualitat, no tots els usos populars que se li han atribuït s'han pogut demostrar científicament.

Posteriorment va ser inclosa en els receptaris dels diferents països europeus. El 1976, la Farmacopea d'Herbes Britàniques (BHP 1976) la va esmentar, indicant-la per als ganglis limfàtics augmentats o inflamats, quists sebàcics, úlceres duodenals i lesions cutànies inflamatòries agudes o cròniques.

El 1997, la Farmacopea Txeca i el Còdex Farmacèutic Txec (*Codex Pharmaceuticus Bohemicus*, 1993) en recomanaven l'ús oral amb una dosi única

de 3 g; i l'ús local, en forma d'ungüent, amb una dosi de 4-10 g per 100 g de preparat. El 1986, a Alemanya es publicaren les Monografies E (una guia terapèutica de plantes medicinals, coneguda amb el nom de Comissió E), entre les quals es troba la monografia *Calendulae* [2]. En aquesta monografia es recomana administrar inflorescències de calèndula seques en infusió, a la dosi de 1-2 g en una tassa d'aigua (150 ml), o bé 1-2 cullerades (2-4 ml) de tintura per 1/4 -1/2 litre d'aigua, o com a unguent a una dosi de 2-5 g d'inflorescències seques en 100 g del preparat.



Calendula officinalis

Fitoconstituents i efectes terapèutics

Els efectes terapèutics de la calèndula s'atribueixen a una sèrie de components químics (taula 3), entre els quals destaquen els triterpenoides¹ [3], coneguts pel seu efecte antiinflamatori i antiedematós² i per les seves propietats antivirals [4]. També s'ha observat que modulen les vies antioxidants³, capten els radicals lliures⁴ i disminueixen la concentració del TNF-alfa⁵.

Les Monografies E (1986) d'Alemanya indiquen que *Calendula officinalis* conté glucòsids⁶, alcohols triterpènics, carotenoides⁷ i oli essencial, i les monografies de l'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCO; 1996) destaquen els triterpenoides, alcohols triterpènics, sesquiterpenoides, carotenoides, flavonoides⁸ derivats de la isoramnetina i la quercetina, polisacàrids i esterols.

S'han observat efectes fotoprotectors en l'administració per via tòpica, que s'atribueixen a millores en la síntesi de col·lagen al teixit conjuntiu subepidèrmic [5, 6]. L'oli essencial, obtingut a partir de les inflorescències, protegeix del sol i prevé les alteracions de la pell induïdes pels raigs UVB. També accelera la curació de cremades, gràcies a un possible augment de dos bioindicadors de la cicatrització de ferides: el col·lagen-hidroxiprolina i la hexosamina [7].

Altres constituents identificats en la calèndula, com les saponines⁹, micronutrients, flavonoides i polisacàrids, també són responsables d'aquest efecte antiedematós, antiinflamatori, antioxidant i cicatritzant de ferides que presenta la planta [9,10,11].

TAULA 3. FITOCONSTITUENTS DE *CALENDULA OFFICINALIS* [8] I ELS SEUS EFECTES

Constituents majors	Constituents fraccionats
<p>Triterpens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triterpens saponines • Triterpens alcohols <ul style="list-style-type: none"> • Faradiol • Taraxaterol <p>Tenen efectes antiinflamatoris i antiedematosos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Carotenoides <ul style="list-style-type: none"> • Flavonoides: rutina, quercetina • Saponines • Cumarines • Àcids fenòlics • Oli volàtil: majoritàriament sesquiterpens • Polisacàrids d'alt pes molecular solubles en aigua: <ul style="list-style-type: none"> • Tenen efectes immunoestimulants. • Altres: esterols, mucíl·lag, tocoferols, calendulina

A part de les propietats esmentades, en un estudi fet en membranes bucals porcines, s'ha observat que els polisacàrids de les inflorescències de la calèndula mostren una forta bioadhesió a les membranes bucals [3]. Aquest efecte bioadhesiu i mucilaginos no només pot ajudar a disminuir la inflamació local protegint els teixits de les substàncies irritants, sinó que també en facilita la hidratació [11].

Usos medicinals tradicionals de la calèndula

Tradicionalment i durant segles, la calèndula s'ha usat àmpliament arreu del món. El seu ús ha anat variant a través del temps i dels diferents països. Els trastorns principals pels quals ha estat utilitzada aquesta planta són:

–*Trastorns ginecològics*: emmenagog per estimular el flux menstrual en l'amenorrea¹⁰ o la dismenorrea¹¹.

–*Trastorns digestius*: gastritis, espasmes del tub digestiu (efecte antiespasmòdic), úlceres gastroduodenals, icterícia¹² per colecistitis¹³, angiocolitis¹⁴ o insuficiència hepàtica.

–*Trastorns dermatològics*: cicatritzant de ferides, cremades, inflamacions de pell i mucoses.

–*Altres*: antihelmíntica¹⁵, diaforètica (sudorífica) en els casos de febre o migranyes.

Actualment no hi ha proves clíniques suficients per recomanar l'ús de la calèndula en totes les molèsties citades, a excepció del seu ús en les lesions i inflamacions cutànies, com ara petites ferides, cremades, úlceres, èczemes, contusions, etc., i a excepció també de la seva utilitat en les infeccions originades en lesions cutànies, en afeccions de la mucosa oral o en venes varicoses i en morenes.

Accions farmacològiques

En estudis in vitro i en animals s'ha observat que les inflorescències de la calèndula presenten les següents activitats farmacològiques (Fig. 2):

–*Acció antiinflamatòria*: les investigacions in vitro [12] i en animals indiquen que els extractes de calèndula tenen propietats antiinflamatòries en ser aplicats sobre la pell. Aquesta activitat sembla ser deguda principalment als triterpens, particularment als monoèsters del faradiol [13, 14], havent-se comprovat, en alguns casos, efectes equivalents o superiors als produïts per la indometacina¹⁶. També s'ha observat que modifica l'activitat de les citocines proinflamatòries¹⁷. Els flavonoides també contribueixen a aquesta acció.

–*Acció antioxidant*: per inhibició de la COX-2¹⁸ [12, 14, 15].

–*Acció regeneradora*: per augment significatiu del col·lagen del teixit cremat, gràcies a la presència de flavonoides a l'extracte.

–*Acció antisèptica, fungicida*: l'acció antisèptica i antibacteriana és controvertida d'acord amb els resultats obtinguts. En alguns estudis s'ha observat un efecte antimicrobià, amb la inhibició del creixement in vitro de *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* [16], un efecte antifúngic com en el cas de *Candida albicans* [17] i un efecte antivíric, encara que les dades també presenten controvèrsia. No obstant s'hi mostra que els glicòsids sesquiterpènics que conté inhibeixen la replicació del rinovirus, del virus de l'herpes VHS1 i de influença. Altres estudis mostren la seva activitat antiinflamatòria i citotòxica [18, 19].

–*Acció espasmolítica* [20], sudorífica suau, antiinflamatòria, antihemorràgica i cicatritzant (cura llagues i ferides).

–*Acció fotoprotectora*: en les proves amb animals [5,6].

–*Acció antitricomoniasi*¹⁹: deguda als efectes dels terpens oxigenats (alcohols i lactones).

Estudis clínics

Per determinar una evidència de qualitat en la seguretat i l'eficàcia clínica de la calèndula en el tractament d'una patologia, cal dur a terme investigacions clíniques adients.

Malgrat que la calèndula hagi demostrat la seva seguretat i eficàcia en estudis preclínics, in vitro

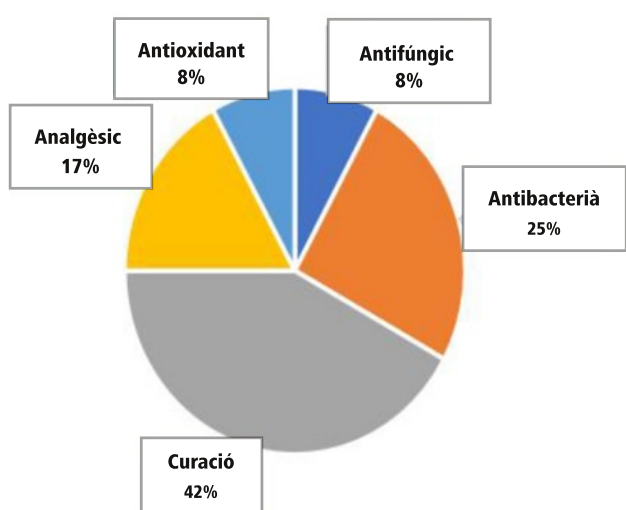


Figura 2: Activitats farmacològiques de *C. officinalis* basades en la literatura.

i in vivo, i que la seva utilització estigui avalada per la inclusió de la seva monografia en les farmacopees i en les monografies de la OMS, EMA, ESCOP i de la Comissió E, són pocs els assajos sobre els efectes terapèutics de la calèndula que tenen qualitat clínica, metodològica i grandària de la mostra adequada.

En el cas dels assajos clínics sobre els usos de la calèndula, la dosi i la forma de administració són molt importants. Hi ha molts tipus de preparats de *C. officinalis*, administrables per diverses vies. S'apliquen principalment en forma d'infusions, olis, tintures i unguents, com a remei de cicatrització de ferides i en els casos d'inflamacions de la pell i mucoses. En general es recomana l'oli de calèndula, tant si es tracta d'un oli essencial, com d'un macerat de calèndula en oli per tractar èczemes, dermatitis, úlceres, cremades, ferides, acne, pell delicada i picor. Les infusions s'usen més aviat per netejar la cara en casos d'acne; els unguents per a les cremades solars, malalties de la pell i picadures d'insectes. La tintura es un bon desinfectant de ferides obertes, per alleujar les picades d'insectes i en l'herpes simple.

A la literatura es troben molts estudis clínics fets sense les bases científiques necessàries per aportar una evidència sòlida. Per garantir que la calèndula tingui una acció terapèutica segura i fiable i poder convèncer els professionals sanitaris de la seva utilitat com a part de l'arsenal terapèutic, s'ha de presentar la millor evidència disponible (MBE). Per això s'ha de comptar amb dades d'assajos clínics ben dissenyats, amb una mostra de mida adequada i amb dades recollides a través d'un mètode que assegurï que els biaixos i les limitacions siguin els mínims possibles.

En aquest article només s'inclouen les conclusions d'assajos clínics ben dissenyats metodològica-

ment i clínicament, i d'acord amb el què s'estableix en les guies reguladores de l'ús fitoterapèutic de la calèndula²⁰, en altres guies com la de Monografies de l'OMS sobre plantes medicinals seleccionades [22]²¹, la de *The Complete German Commission E Monographs* [23] o com la de les Monografies de l'ESCOP [24,25], així com a altres publicacions clíniques independents [26, 27]. Tot plegat, es resumeix en la taula de l'annex.

Indicacions

En base als assajos clínics duts a terme amb la calèndula, en un context fitoterapèutic es redueixen les seves indicacions tradicionals a aquelles que mostren major evidència de seguretat i eficàcia clínica:

–*Activitat dermatològica* per via tòpica: inflamacions, cicatritzacions i reepitelitzacions.

- Curació de petites ferides per via tòpica; ferides quirúrgiques, dolor per episiotomia²² [7] i irritacions de la pell [28].

- Tractament simptomàtic de processos inflamatoris menors de la pell (dermatitis) [28, 29] i mucoses (oral i bucofaringia), contusions, eritemes i furúncols [30].

- Cremades [31, 32].

- Dermatitis per radiació (radioteràpia), acció curativa i profilàctica [33, 34].

- Epitelització d'úlceres, úlceres venoses del peu i de les cames [35, 36, 30, 37, 28]

- Otitis mitjana aguda [38] i tròfic protector en el tractament d'esquerdes, talls i també contra picades d'insectes.

En l'actualitat, la Comissió E la indica com a cicatritzant de ferides i com antiinflamatòria i estimulante de la granulació²³ de la pell. Només assenyalava el seu ús tòpic intern en les inflamacions de les mucoses bucofaringies. L'ESCOP ho fa per a les inflamacions de la pell, les mucoses i les ferides [39,40].

–*Activitat infecciosa dermatològica*: activitat antisèptica i antimicrobiana; antifúngica, com en el cas de la candidiasi vaginal²⁴; i antivírica i antiparasitària com en la tricomoniasi²⁵.

- En alguns estudis s'ha descrit un efecte antimicrobià. Segurament es tracta d'un efecte inhibitori que s'observa sobre el creixement in vitro de certs bacteris com el *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* [16]. En un estudi, s'observa que els extractes etanòlics i aquosos de *Calendula officinalis* inhibien el creixement



Oli essencial.

dels bacteris, i es va veure una major activitat antibacteriana amb l'extracte aquós contra tots els bacteris provats. Roopashree et al. van trobar que *S. aureus* era més sensible a l'acció dels extractes de calèndula en comparació amb altres bacteris [41]. En un assaig clínic aleatoritzat²⁶ Saffari et al. van estudiar els efectes de la crema vaginal de *Calendula officinalis* amb comparació als del clotrimazol²⁷ en dones amb candidiasi vaginal. En un primer seguiment, la freqüència de la majoria de signes i símptomes va ser gairebé igual en els dos grups, però en el segon seguiment va ser significativament menor en el grup de calèndula. Van concloure que la crema vaginal de calèndula es mostrava eficaç en el tractament de la candidiasi vaginal i va tenir un efecte retardat, però millor, a llarg termini, en comparació amb el clotrimazol [17]. En un altre assaig aleatoritzat i doble cec²⁸ es va comparar l'eficàcia terapèutica de la crema d'Aloe vera i la pomada de *Calendula officinalis* sobre la freqüència i la gravetat de la dermatitis del bolquer en 66 nadons (menors de tres anys). A la dermatitis del bolquer es produeixen erupcions que són causades directament o indirectament per l'ús de bolquer, i poden produir dermatosi²⁹, dermatitis candidiàsica³⁰ o granuloma gluti infantil³¹. 32 nens van rebre la crema d'àloe i 34 nens un unguent de calèndula, tres vegades al dia durant deu dies. Es va observar una millora en la gravetat de la dermatitis del bolquer en ambdós grups de tractament, però els pacients que van rebre unguent de calèndula tenien significativament menys llocs d'erupció en comparació amb el grup d'Aloe. No es va notificar cap efecte advers en cap dels medicaments [42].

- El *efecte antivíric* es dona possiblement per la acció inhibidora que presenta sobre la replicació dels virus, i que s'atribueix als glicòsids sesquiterpènics³² que conté. En un estudi in vitro, la tintura de flors de la calèndula va suprimir la replicació de l'herpes virus simplex³³, grip A2 i grip APR-8, i amb un extracte de cloroform de les flors es va inhibir la replicació del VIH-1³⁴ en limfòcits infectats de manera aguda.

- *Activitat antiinflamatòria i citotòxica* [19, 20]. L'aplicació tòpica d'un extracte d'etanol al 70% de flors a l'orella dels ratolins (corresponent a 4,16 mg de fàrmac brut) va reduir l'edema induït a l'oïda. D'aquest extracte, és la fracció triterpènica la que té una activitat antiinflamatòria marcada contra l'edema de l'oïda [43]. També s'ha observat que l'admi-

nistració intragàstrica d'un extracte aquós de les flors (100 mg/kg de pes corporal) va inhibir l'edema plantar³⁵ en rata induïda per carragenina³⁶ [43].

Seguretat i toxicologia

No s'ha informat d'efectes adversos amb l'ús ni cutani ni sobre les mucoses bucals, amb preparats d'inflorescències de calèndula [44], quan s'utilitza en dosis terapèutiques. No s'ha notificat ni toxicitat general (amb el sistema de gestió d'intoxicacions d'emergència Poisindex³⁷ [45]), ni tampoc efectes genotòxics ni mutagènics [46]. S'ha informat d'una feble sensibilització de la pell.

Els preparats d'inflorescències de calèndula estan contraindicats en casos d'hipersensibilitat a qualsevol dels seus principis actius i/o a altres plantes de la família de les asteràcies, ja que pot tenir sensibilitat creuada amb altres membres de la mateixa família. No hi ha dades pel que fa a les interaccions amb altres medicaments.

En el futur s'hauran de fer altres assajos clínics que comparin els efectes de la calèndula amb la teràpia estàndard de cadascuna de les indicacions on té activitat, amb una mida de la mostra i un disseny i clínica adequats, per anar acotant les indicacions tradicionals de la calèndula en funció de l'evidència que vagi presentant, la qual cosa permetrà garantir, cada vegada més, la seva eficàcia i seguretat.

A més, s'haurien estudiar altres variables de caire indirecte i més difícils de valorar, com l'HEOR³⁸, la qualitat de vida, el benestar o la satisfacció o la facilitat del tractament per part dels pacients i la percepció dels professionals sanitaris.

Carme Carré Llopis, llicenciada en medicina i cirurgia i en biologia, farmacòloga i màster en metodologia de la recerca biomèdica. Experiència en recerca clínica, redacció d'articles sobre medicaments i plantes medicinals. Aficionada a l'estudi de la flora local. Amb una clara orientació cap a reconciliar ciència i comunicació. Entusiasta, innovadora, en totes les activitats en què col·labora.

PEUS DE PÀGINA

¹Des d'un punt de vista químic, els triterpenoides són terpenoides amb un esquelet carbonat de 30 carbonis. Els terpenoides són terpens que han estat modificats químicament (per exemple, per un procés d'oxidació o per una reorganització de l'esquelet hidrocarbonat). Els terpens són compostos orgànics originats per la polimerització enzimàtica de dues o més unitats d'isoprè (C_5H_8), assemblades i modificades de múltiples maneres diferents. Val a dir que els triterpenoides són molt interessants en medicina perquè presenten propietats antiinflamatòries i antitumorals.

²Edema: és un símptoma que apareix en moltes malalties i que es manifesta com a inflamació dels teixits tous, essent deguda a l'acumulació de líquid en l'espai intersticial.

³Es dona el nom d'antioxidants a aquelles substàncies que protegeixen les cèl·lules dels danys que causen els radicals lliures. Entre els antioxidants més coneguts es troben el betacarotè, el licopè, les vitamines A, C i E, molts flavonoides, etc.

⁴Els radicals lliures són molècules inestables que es generen durant el funcionament metabòlic normal de les cèl·lules. En ocasions aquestes molècules s'acumulen en les cèl·lules i damnifiquen altres molècules importants com ara els àcids nucleics, els lípids o les proteïnes. Aquest dany, quan persisteix, sembla que contribueix a l'envelliment de l'organisme, a l'augment del risc de patir càncer o altres malalties degeneratives.

⁵El factor de necrosi tumoral alfa (TNF-alfa) és una citocina (petita proteïna essencial per al control de l'activitat i creixement de les cèl·lules sanguínies i les del sistema immunitari), produïda per diverses cèl·lules del sistema immunitari i que té la capacitat de causar necrosi de tumors, motiu pel qual rep aquest nom. No obstant fa altres funcions que es poden resumir en dos grans grups: en l'àmbit cel·lular afavoreix la identificació d'antígens i el reclutament de cèl·lules immunitàries prop de l'antigen per a la seva destrucció, i en l'àmbit tissular participa a afavoreix la remodelació i recuperació de teixits.

⁶Els glucòsids són molècules orgàniques compostes per un glúcid (un sucre, normalment monosacàrid) i un compost no glucídic. Es troben en nombrosos vegetals. Molts d'ells són substàncies tòxiques, tot i que en petita quantitat alguns d'ells poden ser usats en la confecció de medicaments.

⁷Químicament, els carotenoides són tetraterpens (terpenoides amb un esquelet carbonat de 20 carbonis) i són pigments orgànics amb capacitat fotosintètica que es poden trobar en plantes, fongs i bacteris. Dins del grup dels carotenoides es troben els carotens i les xantofil·les, essent els segons derivats oxigenats dels primers.

⁸Els flavonoides constitueixen un grup divers de compostos fenòlics produïts pel metabolisme secundari de les plantes. Són unes substàncies molt interessants, perquè han demostrat propietats apreciades en medicina per la seva activitat antimicrobiana, anticancerígena, antioxidant i per la disminució del risc de patir malalties cardíagues, entre d'altres.

⁹Les saponines constitueixen un grup de glucòsids oliosos que són solubles en aigua i produeixen bromera en agitar la dissolució. Cada molècula està composta d'un element liposoluble (un esteroide o un triterpenoide) i d'un element soluble en aigua (un sucre). Tradicionalment han estat emprades per fer sabó (procés de saponificació). Les saponines tenen un acció irritant sobre les cèl·lules (per la seva toxicitat), la qual cosa es tradueix en una acció expectorant en el parènquima pulmonar, en una acció diürètica sobre les cèl·lules renals i en una acció hemolítica en els glòbuls rojos. A més, tot i que s'assimilen malament en el tracte digestiu, afavoreixen l'absorció de compostos cardiotònics. Així, de forma general es pot dir que presenten una acció expectorant, diürètica, depurativa, hipocolesterolèmica i venotònica.

¹⁰L'amenorrea és l'absència de menstruació, definida com l'absència d'un o més períodes mensuals.

¹¹S'anomena dismenorrea el quadre que provoquen els períodes mensuals dolorosos (dolors palpitants o còlics a la part baixa de l'abdomen, a vegades amb altres símptomes com dolor a la part baixa de l'esquena, nàusees, diarrea i mal de cap).

¹²La icterícia és un símptoma caracteritzat per la coloració grogosa de la pell i de les mucoses degut a l'augment de la concentració de bilirubina a la sang. Especialment característica és la coloració groguenca de la conjuntiva dels ulls.

¹³S'anomena colecistitis la inflamació de la vesícula biliar, que pot ser produïda per càlculs biliars, tumors, obstrucció de les vies biliars, infeccions o per problemes en els vasos sanguinis.

¹⁴S'anomena angiocolitis la inflamació de les vies biliars.

¹⁵S'anomena antihelmíntic aquell medicament amb efectes contra l'helmintiasi (infestació causada per cucs paràsits).

¹⁶La indometacina és un inhibidor de la síntesi de prostaglandines (substàncies que sintetitza l'organisme humà i que intervenen en la resposta inflamatòria), per la qual cosa actua com a antiinflamatori (no esteroide) i és indicat per al tractament del dolor i la febre, i per a la inflamació en persones amb osteoartritis, artritis reumatoide, dolor muscular, dismenorrea, etc.

¹⁷Les citocines són petites proteïnes que afecten el creixement de totes les cèl·lules sanguínies i altres cèl·lules que ajuden a la resposta immunitària i inflamatòria de l'organisme humà. És per això que desenvolupen un paper clau en el procés inflamatori que acaba essent definit pel balanç entre citocines proinflamatòries i antiinflamatòries. L'actuació sobre les citocines proinflamatòries contribueix a disminuir la inflamació ja que decanta el balanç en favor de les antiinflamatòries.

¹⁸La COX-2 (ciclooxigenasa-2) és un enzim que catalitza la formació de substàncies que causen inflamació i dolor (entre elles les prostaglandines). La inhibició de la COX-2, conseqüentment, té efectes antiinflamatoris.

¹⁹La tricomoniasis és la infecció causada per protozous paràsits. La tricomoniasis més freqüent és una malaltia de transmissió sexual causada pel protozou *Trichomonas vaginalis*, el qual rep aquest nom perquè sovint és detectat quan causa infecció en la part baixa de l'aparell genital femení (vulva, vagina i/o uretra).

²⁰EMA/HMPC/603409/2017 (publicat el 14/6/2018);
EMA/HMPC/603407/2017 (publicat el 27/3/2018);
EMA/HMPC/437450/2017 (publicat el 22/6/2018);
EMA/HMPC/179281/2007Corr.1.

²¹<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4927e/>

²²L'episiotomia és una intervenció que consisteix a fer un tall (incisió) entre l'obertura vaginal i l'anus durant el part. Antigament es creia que ajudava a prevenir esqueixaments vaginals i contribuïa a conservar els músculs i teixit connectiu que sosté el sòl pelvià. No obstant, actualment es considera que aquesta intervenció no aporta aquests avantatges i per tant es practica només en casos excepcionals.

²³El procés de cicatrització que té lloc en una ferida es desenvolupa en quatre fases que es sobreposen: coagulació, inflamació, proliferació i maduració. Al principi de la fase de proliferació (tercera fase), té lloc el que es coneix amb el nom de granulació, un procés que forma el teixit granular. El teixit granular és un tipus de teixit connectiu fibrós que reemplaça el coàgul de fibrina (proteïna que participa en la formació de coàguls de sang) que s'ha generat en la fase de coagulació per parar l'hemorràgia. La granulació es produeix creixent des de la perifèria de la ferida fins a emplenar-la tota (independentment de la seva mida), aconseguint així regenerar-ne el teixit. Dins la mateixa fase de proliferació, segueixen la granulació dues etapes més, la contracció dels marges de la ferida i l'epitelització (cobrint-la totalment d'epiteli). Finalment, en la fase de maduració els nous teixits guanyen força i flexibilitat, lentament, consolidant la curació.

²⁴És una infecció vaginal causada pel fong *Candida albicans*. Aquesta espècie fúngica es troba sovint en la microbiota vaginal, bucal, digestiva i/o cutània, on hi és present en equilibri amb els altres organismes microbians. Es pensa que la seva presència en la microbiota contribueix a una millor maduració del sistema immunitari, alhora que també se li ha descrit la capacitat d'absorbir i acumular metalls pesats (funció quelant) presents al nostre organisme. No obstant, per diferents motius aquest equilibri microbià es pot alterar i, aleshores, si *C. albicans* prolifera excessivament provoca infecció.

²⁵La tricomoniasi és una malaltia de transmissió sexual (ETS). De fet, és l'ETS curable més comú i és causada pel protozou paràsit *Trichomonas vaginalis*. Els símptomes divergeixen molt d'una persona a l'altra, podent variar des d'una irritació lleu a una inflamació greu. No obstant, cal dir que el 70% de les persones infectades són asimptomàtiques.

²⁶Un assaig clínic aleatoritzat és un estudi en el qual els participants (humans, per tractar-se d'un assaig clínic) s'assignen a l'atzar a grups separats per comparar el resultat de diferents tractaments o d'altre tipus d'intervencions. L'ús de l'atzar, per a dividir les persones en els diferents grups, implica que els grups seran similars i que els efectes del o dels tractaments que rebran els participants podran ser comparats de forma més imparcial.

²⁷El clotrimazol és un principi actiu antimicòtic usualment emprat en el tractament d'infeccions per llevats (com en el cas de la candidiasi vaginal produïda majoritàriament per *Candida albicans* tot i que pot ser causada també per altres fongs del gènere *Candida*), en la candidiasi oral (també causada per fongs del gènere *Candida*, majoritàriament per *Candida albicans*) i en la dermatofitosi (anomenada tinya i que és causada per fongs pertanyents als gèneres *Trichophyton*, *Microsporium* o *Epidermophyton*), tot i que també s'empra per al tractament del peu d'atleta (també causat per fongs dels mateixos gèneres que causen la tinya). Aquest principi actiu inhibeix el creixement i la divisió dels fongs (alterant la permeabilitat de la paret cel·lular del fong i inhibint l'activitat enzimàtica intracel·lular).

²⁸Els assajos doble cec són assajos clínics en els quals els subjectes de l'experimentació i els investigadors desconeixen els individus assignats a cada grup experimental. Els grups experimentals es divideixen en un grup de control i un o diversos grups de tractament. Al grup de control se li administra un placebo o un tractament estàndard, mentre que als grups de tractament se'ls administra el tractament en estudi. La finalitat de dissenyar l'assaig d'aquesta manera és la d'evitar, o reduir al màxim, el possible biaix degut a la subjectivitat o perjudicis que podria alterar considerablement els resultats de l'estudi (tant per part del subjecte d'experimentació com de l'investigador); és per això que s'aplica als assajos clínics en què es considera essencial la fiabilitat dels resultats.

²⁹El terme dermatosi és un concepte genèric i ampli que engloba un conjunt de malalties de la pell caracteritzades per manifestacions al·lèrgiques persistents amb símptomes com ara inflamació, descamació, butllofes, prujia, etc.

³⁰La dermatitis candidiàsica és una irritació (infecció) de la pell causada per la proliferació desmesurada del fong *Candida albicans* (microorganisme present, normalment, a la microbiota cutània).

³¹El granuloma gluti infantil és una complicació rara de la dermatitis de bolquer (irritació de la pell causada pel bolquer, en la qual apareixen nòduls (lesió sòlida, dura i elevada al tacte) de color porpra-vermellós en l'àrea de pressió del bolquer. Cal dir que el terme "granuloma" és inadequat perquè l'examen histològic no mostra la presència de granuloma.

³²Des d'un punt de vista químic, els glucòsids sesquiterpens són molècules orgàniques compostes d'un glúcid (sucre) i un sesquiterpè. Els sesquiterpens són terpens amb un esquelet carbonat de quinze carbonis. Els terpens són una gran classe de compostos químics orgànics derivats de l'isoprè (un hidrocarbur de cinc àtoms de carboni).

³³El virus de l'herpes simplex (VHS) és un patògen humà estès per tot el món que produeix una àmplia varietat de malalties. Se'n coneixen dos tipus: el VHS-1, que es transmet generalment per contacte boca a boca i provoca infecció en la zona bucolabial (herpes labial), i el VHS-2 que es transmet principalment per via sexual i causa herpes genital. Val a dir que, més rarament, el VHS-1 també pot provocar herpes genital.

³⁴El virus d'immunodeficiència humana (VIH) és un patògen que infecta cèl·lules del sistema immunitari causant la malaltia coneguda amb el nom de síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). Es tracta d'un retrovirus, és a dir d'un virus que s'introdueix dins les cèl·lules de l'organisme hoste i s'afegeix al seu ADN i el modifica, de tal manera que segresta la maquinària cel·lular emprant-la per reproduir-se i, conseqüentment, alterant la funció cel·lular en perjudici de l'organisme hoste. Concretament, aquest virus infecta un tipus concret de glòbuls blancs (limfòcits CD4) que desenvolupen una funció important en la protecció de l'organisme contra infeccions diverses. Precisament per això, la SIDA pot acabar perjudicant seriosament la funció immunitària i conseqüentment deixant l'organisme indefens i vulnerable davant de qualsevol infecció (com un simple refredat), podent arribar a provocar la mort de la persona infectada. Existeixen dos tipus de VIH; el VIH-1 que és el més fàcil de contagiar i per tant el més comú, i el VIH-2 que presenta una probabilitat de contagi cinc vegades inferior a l'VIH-1. És per aquest motiu que el 95% de persones que pateixen la SIDA estan infectats amb el VIH-1.

³⁵Edema de la planta del peu.

³⁶La carragenina és un compost de diversos polisacàrids derivats de la galactosa. Aquest compost químic es troba en la paret cel·lular d'algunes algues vermelles (rodòfits), com per exemple *Chondrus crispus*. Entre d'altres utilitats, aquesta substància és emprada, experimentalment, per a la inducció d'edema plantar (inflamació) en animals de laboratori, amb la finalitat d'efectuar assajos de laboratori sobre processos i medicaments antiinflamatoris. La inflamació produïda per la carragenina es deu fonamentalment al fet que aquesta substància estimula la producció de prostaglandines, les quals promouen les processos inflamatoris i angiogènics (relatiu al procés pel qual es formen nous vasos sanguinis).

³⁷Poinsindex és un sistema de gestió d'intoxicacions d'emergència, per identificar, gestionar i tractar ràpidament les exposicions toxicològiques. És utilitzat per especialistes en informació de tòxics i medicaments d'arreu dels EUA.

³⁸HEOR (*Health economics and outcomes research*) és un terme usat pels experts que recopilen dades mèdiques de pacients que estan provant un producte (medicament), per valorar com aquest pot influir en la qualitat de vida del pacient, així com la seva capacitat per competir amb altres productes similars i que ja es poden trobar en el mercat.

³⁹El nombre "n" representa la mida de la mostra. És a dir, el nombre de participants (persones) en l'assaig clínic.

⁴⁰Els enzims proteolítics, també anomenats proteases, són els enzims que tenen la capacitat de descompondre les proteïnes en proteïnes més petites o en subunitats proteíniques.

⁴¹(37/53) és una forma resumida per expressar que el resultat afecta a 37 dels 53 participants en l'assaig clínic.

⁴²La trolamina és un compost químic orgànic que, administrat per via tòpica en forma de silicat de trolamina, actua incentivant la reparació de teixits i afavorint la cicatrització. Alhora impedeix també la síntesi de prostaglandines amb els consegüents efectes antiinflamatori i analgèsic. Només s'administra per via tòpica. S'empra en tractaments cutanis davant d'eritemes causats per tractaments radioterapèutics, i també en front de cremades de primer i segon grau, o qualsevol altra lesió cutània no infectada.

⁴³(63% vs. 41%; p <0,001), és una forma resumida per expressar percentatge de casos favorables en el grup 1 vers percentatge de casos favorables en el grup 2, i el valor p (grau de significació estadística) amb què s'ha fet l'assaig clínic. El p-valor és una mesura

probabilística que ajuda a diferenciar resultats que són producte de l'atzar del mostreig, de resultats que són estadísticament significatius. És per això que a aquest valor se'l coneix també amb els noms de nivell de significació estadística o grau de significació estadística. Si el p-valor calculat compleix la condició de ser menor que un nivell de significació imposat prèviament, es considera que el resultat de l'estudi és estadísticament significatiu. El cas de $p < 0,001$ s'interpreta com que l'assaig ha establert que la probabilitat que el resultat obtingut sigui degut a l'atzar és de menys de l'1 per mil.

⁴⁴L'emascarament consisteix en una sèrie de mesures (precaucions) que es prenen amb la finalitat que, al llarg de l'estudi, el pacient, el metge o ambdós desconeguin l'assignació dels tractaments. És una mesura més que ajuda al fet que no es produeixi un biaix, degut a perjudicis o falses impressions, en els resultats de l'assaig.

⁴⁵Ug és la forma abreviada de unitat o quantitat de treball per cada gram, en aquest cas, de la col·lagenasa. Aquesta mesura unitat varia per a cada enzim.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bingen, Santa H. de. 2018. PHYSICA. Libro de Medicina Sencilla: SUBTILITATUM DIVERSARUM NATURARUM CREATURARUM I. LIBER SIMPLICIS MEDICINAE. Ed. Akrón, Barcelona.
- [2] Blumenthal, M., Goldberg, A. & Brinckmann, J. 2000, Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, Austin.
- [3] Arora, D., Rani, A. & Sharma, A. 2013. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacognosy Reviews*, 7, 179-187. View abstract. *ogy*, 47, 1246-1254, 2009.
- [4] Evans, W. C. 2022. Trease and Evans Pharmacognosy. W.B.Sounders & Co., London.
- [5] Fonseca ,Y.M., Catini, C.D., Vicentini, F.T., Cordeiro, J., Luiz, R. & Fonseca M.J. 2011. Efficacy of marigold extract-loaded formulations against UV-induced oxidative stress. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(6), 2182-2193.
- [6] Ray, D., Mukherjee, S., Falchi, M., Bertelli, A. & Das, D.K. 2010 Amelioration of myocardial ischemic reperfusion injury with *Calendula officinalis*. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(8), 849-854.
- [7] Lavagna, S.M., Secci, D., Chimenti, P., Bonsignore, L., Ottaviani, A. & Bizzarri B. 2001. Efficacy of Hypericum and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco*, 56, 451-453.
- [8] Agència Europea del Medicament (EMA). Final assessment report on *Calendula officinalis* L., flos – Revisió 1. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): EMA/HMPC/603409/2017. Publicació: 14/6/2018.
- [9] Basch, E., Bent, S., Foppa, I., Haskmi, S., Kroll, D., Mele, M., ... & Yong, S. 2006. Marigold (*Calendula officinalis* L.) an evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 6(3-4), 135-159.
- [10] Cetkovic, G.S., Djilas, S.M. & Canadanovic Brunet, J. M. 2004. Tumbas VT. Antioxidant properties of marigold extracts. *Food Resersearch International*, 37, 643 650.
- [11] Safdar, W., Majeed, H., Naveed, I., Kayani, W.K., Ahmed, H., Hussain, S. & Kamal, A. 2010. Pharmacognostical study of the medicinal plant *Calendula officinalis* L. (family Compositae). *International Journal of Cell and Molecular Biology*, 1, 108 116.
- [12] Bezakova, L., Masterova, I., Paulikova, I. & Psenak M. 2006. Inhibitory activity of isorhamnetin glycosides from *Calendula officinalis* L. on the activity of lipoxigenase. *Pharmazie*, 51, 126-127.
- [13] Akihisa, T., Yasukawa, K., Oinuma, H., Kasahara, Y., Yamanouchi, S., Takido, M., ... & Tamura, T. 1996. Triterpene alcohols from the flowers of compositae and their anti-inflammatory effects. *Phytochemistry*, 43(6), 1255-1260.
- [14] Della Loggia, R., Tubaro, A., Sosa, S., Becker, H. & Isaac, O.. 1994. The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Medica*, 60(6), 516-520.
- [15] Chandran, P.K. & Kuttan, R. 2008. Effect of *Calendula officinalis* Flower Extract on Acute Phase Proteins, Antioxidant Defense Mechanism and Granuloma Formation During Thermal Burns. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 43(2), 58-64.
- [16] Szakiel A., Ruszkowski D., Grudniak A., Kurek A., Wolska K. I., Doligalska M. & Janiszwska W. 2008. Antibacterial and Antiparasitic Activity of Oleanolic Acid and its Glycosides isolated from Marigold (*Calendula officinalis*). *Planta Medica*, 74(14), 1709-1715.
- [17] Saffari E., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Adibpour M., Mirghafourvand M., Javadzadeh Y. 2017. Comparing the effects of *Calendula officinalis* and clotrimazole on vaginal Candidiasis: A randomized controlled trial. *Women Health*, 57(10), 1145-1160.

- [18] Boucaud-Maitre, Y., Algernon, O. & Raynaud J. 1988. Cytotoxic and antitumoral activity of *Calendula officinalis* extracts. *Pharmazie*, Mar 43(3), 220-221.
- [19] Ukiya M., Akihisa T., Yasukawa K., Tokuda H., Suzuki T., Kimura Y. 2006. Anti inflammatory, anti tumor promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. *Journal of Natural Products*, 69, 1692-1696.
- [20] Bashir, S., Janbaz, K.H., Jabeen, Q. & Gilani, A.H. 2006. Studies on spasmogenic and spasmolytic activities of *Calendula officinalis* flowers. *Phytotherapy Research*, 20(10), 906-910.
- [21] Carneiro, I., Campos L. & Dias, R. 2020. Pharmacological Activity of *Calendula officinalis*: A systematic review. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, 7(8), 226-231. DOI: 10.22161/ijaers.78.23.
- [22] Monografías de la OMS, volumen 2, <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4927e/>.
- [23] The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines, 1st ed. 1998, Integrative Medicine Communications, CD-Rom, 1999.
- [24] ESCOP European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2003. Second edition, Thieme.
- [25] ESCOP European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Vol 1, 2003. Exeter.
- [26] Gosselin, T., Ginex, P.K., Backler, C., Bruce, S.D., Hutton, A., Marquez, C.M., McGee, L.A., Shaftic, A.M., Suarez, L.V., Moriarty, K.A., Maloney, C., Vrabel, M., Morgan, R.L. 2020 ONS Guidelines™ for Cancer Treatment-Related Radiodermatitis. *Oncology Nursing Forum*. Nov 1, 47(6), 654-670. DOI: 10.1188/20.ONF.654-670. PMID: 33063779.
- [27] Wong R.K., Bensadoun R.J., Boers-Doets C.B., Bryce J., Chan A., Epstein J.B., Eaby-Sandy B., Lacouture M.E. 2013. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. Oct, 21(10), 2933-2948. DOI: 10.1007/s00520-013-1896-2. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23942595.
- [28] Verma, P. K., Raina, R., Agarwal, S., & Kaur, H. 2018. Phytochemical ingredients and Pharmacological potential of *Calendula officinalis* Linn. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 4(2), 1-17.
- [29] Mehta, D., Rastogi, P., Kumar, A., & Chaudhary, A. K. 2012. Review on pharmacological update: *Calendula officinalis* Linn. *Inventi Impact: Planta Activa*, 195-203.
- [30] Carretero Accame M.E. 2021. Propiedades Terapéuticas de la Caléndula. Bot PLUS 2.0, base de datos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF).
- [31] Baranov, A. 1999. Calendula: How effective is it on burns and scalds. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 139, 61-66.
- [32] Lievre, M., Marichy, J., Baux, S., Foyatier, J.L., Perrot, J. & Boissel, J.P. 1992. Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns. *Clin Trials Meta Anal*1992, 29, 9-12.
- [33] Pommier, P., Gomez, F., Sunyach, M.P., D'Hombres, A., Carrie, C. & Montbarbon X. 2004. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 1447-1453.
- [34] Sharp L., Finnilä K., Johansson H., Abrahamsson M., Hastchek T. & Bergnmar M. 2013. No differences between *Calendula* cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *European Journal Oncology Nursing*.17:429-35. View abstract.
- [35] Buzzi, M., de Freitas, F. & de Barros Winter, M. 2016. Therapeutic effectiveness of a *Calendula officinalis* extract in venous ulcer healing. *Journal of Wound Care*. Dec 2, 25(12), 732-739.
- [36] Buzzi, M., de Freitas, F. & Winter, M. 2016. A Prospective, Descriptive Study to Assess the Clinical Benefits of Using *Calendula officinalis* Hydroglycolic Extract for the Topical Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage*, 62(3), 8-24.
- [37] Duran, V., Matic, M., Jovanović, M., Mimica, N., Gajinov, Z., Poljacki, M. & Boza, P. 2005. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *International Journal of Tissue Reactions*, 27, 101-106.
- [38] Shaparenko B. 1979. Use of medicinal plants for treatment of patients with chronic suppurative otitis media. *Zh Ushn Gorl Bolezn*, 39,48-51.

- [39] Agència Europea del Medicament. Final European Union herbal monograph on *Calendula officinalis* L., flos – Revision 1. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): EMA/HMPC/437450/2017. Publicació: 22/6/2018.
- [40] Agència Europea del Medicament. List of references supporting the assessment of *Calendula officinalis* L., flos. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): EMA/HMPC/603407/2017 Publicació: 27/3/2018.
- [41] Roopashree, T.S., Dang R., Rani R.H. 2008. Antibacterial activity of antipsoriatic herbs: *Cassia tora*, *Momordica charantia* and *Calendula officinalis*. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 1(3), 20–28.
- [42] Panahi, Y., Sharif, M.R., Sharif, A., Sahrif A. Beighdar F., Zahiri, Z., Amichoopani G., Tahmasbpour E. & Sahebkar A. 2012. A randomized comparative trial on the therapeutic efficacy of topical Aloe vera and *Calendula officinalis* on diaper dermatitis in children. *Scientific World Journal*, 2012, 810234.
- [43] Ashwlayan, V., Kumar, A. Verma, M., Garg, V. & Gupta, S. 2018. Therapeutic Potential of *Calendula officinalis*. *Pharmacy & Pharmacology International Journal*, 6(2), 149-155. Corpus ID: 5012787. DOI: [10.15406/PPIJ.2018.06.00171](https://doi.org/10.15406/PPIJ.2018.06.00171).
- [44] Gol'dman, Il. 1974. Anaphylactic shock after gargling with an infusion of *Calendula*. *Klinicheskaia Meditsina* (Mosk) 52,142-143.
- [45] Poisindex. *Calendula arvensis*. Healthcare Series. Vol. Series 99, Micromedex, 9/91.
- [46] Ramos, A., Edreira, A., Vizoso, A., Betancourt, J., Lopez, M. & Decalo, M. 1998. Genotoxicity of an extract of *Calendula officinalis* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 61, 49-55.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Bloch M. L'origine et la date du Capitulaire de villis. Tableau des Plantes mentionnées dans Le Capitulaire de Villis. <http://www.encyclopedie-universelle.com/abbaye-capitulaire-de-villis.html>
- EMA. Community herbal monograph on *Calendula officinalis* L., flos. Doc. Ref. EMA/HMPC/179281/2007Corr.1
- Font Quer, P. 1978. Plantas medicinales. El Dioscórides renovado. Ed. Labor. Barcelona
- Kemper, K. J. 1999. *Calendula (Calendula officinalis)*. The center for Holistic Pediatric Education and Research, Longwood Herbal Taskforce. <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>
- Neto, J., Fracasso, J., Camargo, & C. 1996. Treatment of varicose ulcer and skin lesions with *Calendula officinalis* L. or *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 17, 181-186.
- Re, T. A., Mooney, D., Antignac, E., Dufour, E., Bark, I., Srinivasan, V., & Nohynek, G. 2009. Application of the threshold of toxicological concern approach for the safety evaluation of calendula flower (*Calendula officinalis*) petals and extracts used in cosmetic and personal care products. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1246-1254.
- Real Decreto 1345/2007, en el que se transpone la Directiva 2004/24/CE 2,3, sobre Medicamento Tradicional a base de Plantas (MTP).
- Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el formulario nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia. BOE núm. 87, de 12/04/1995. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1995/02/24/294/con>.
- WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 3. World Health Organization, 200.

ANNEX

TAULA 4: IDENTIFICACIÓ I SELECCIÓ DELS PRINCIPALS ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS (AACC) AMB DISTRIBUCIÓ ALEATÒRIA (ALEATORITZATS) EN EL TRACTAMENT DE FERIDES I CREMADES AMB CALÈNDULA.

Autor/ Lloc/ Any	Tipus d'estudi	Intervenció	Comparadors	Grandària de la mostra (n)	Patologia	Resultats clínics	Seguretat
CREMADES							
Lievre et al. 1992	Estudi obert, aleatoritzat i controlat.	Pomada de flors de calèndula (preparada per digestió en vaselina) (n = 53) ³⁹ i administrada tòpicament durant 17 dies.	Grup de control: Pomada de vaselina pura (n=50) (n=50) Grup d'enzims proteolítics ⁴⁰ (Elastase) Pomada (n=53)	156 pacients - >18 anys.	Cremades de segon i tercer grau.	La pomada de calèndula va resultar lleugerament més eficaç (37/53) ⁴¹ que la vaselina(27/53) i més o menys igual que la proteolítica (35/53), però significativament millor tolerada.	Sense efectes adversos informats Bona tolerància a la medicació de l'estudi
Baranov, 1999	Estudi pilot obert.	Tractats amb un hidrogel que contenia un 10% d'extracte hidroetanòlic, -n=30 pacients -3 vegades al dia -durant un màxim de 14 dies.	Sense control.	30 pacients.	30 pacients.	Els símptomes d'envermelliment, inflamació, butllofes, dolor i sensibilitat a la calor es van puntuar abans, durant i al final del tractament. La puntuació total i les puntuacions individuals per a cada símptoma van millorar.	No consta
IRRADIACIÓ							
Pommier <i>et al.</i> , 2004	Assaig clínic en fase III, aleatoritzat.	Verum: Crema de extracte de calèndula que contenia un 20% de parts aèries de calèndula fresques en vaselina (126 pacients). Tòpic, dues vegades o més al dia Durada: set dies.	Control: trolamina ⁴² (128 pacients),	254 dones (18-75 anys).	Prevenió de la dermatitis aguda -Dones amb càncer de mama, amb els camps irradiats -després de cada sessió.	Calèndula fou estadísticament més eficaç que la trolamina (63% vs. 41%; p <0,001) ⁴³ , en la prevenició de dermatitis de grau 2 o superior. A més, les pacients que van rebre calèndula van interrompre la radioteràpia amb menys freqüència i van reduir significativament el dolor induït per la radiació. A més, les pacients van valorar satisfactòriament el tractament respecte al dolor i la dermatitis. Resultats preliminars mostren que la calèndula pot ser beneficiosa en la prevenició del dolor i de l'eritema produïts per la radiació.	Control: 4 pacients van desenvolupar reaccions de tipus al·lèrgic (pruïja i urticària). Bona tolerància a la preparació de calèndula

Autor/ Lloc/ Any	Tipus d'estudi	Intervenció	Comparadors	Grandària de la mostra (n)	Patologia	Resultats clínics	Seguretat
IRRADIACIÓ							
Sharp <i>et al.</i> , 2013	Assaig clínic emmascarat ⁴⁴ , controlat, aleatoritzat.	Verum: Crema de calèndula (conté extracte de calèndula 10%). N= 320 pacients. Tòpicament, dues vegades al dia Durada: 10 dies.	Control: tractament estàndard per a la cura de la pell a la radioteràpia (n=208).	411 pacients.	Prevenció de reaccions cutànies agudes d'irradiació.	Resultat principal: en pacients amb ARSR (Acute Radiation-induced Skin Sections)** severa.	
	Revisió sistemàtica de la literatura sobre la prevenció de la dermatitis relacionada amb la radiació terapèutica.	Pomada de calèndula (eficàcia tòpica de la calèndula).		28 assajos que van reunir els criteris de inclusió.	Prevenció de la dermatitis relacionada con la radiació terapèutica.	Es va avaluar 23 de 28 articles, i únicament el rentat sembla prevenir significativament la reacció de la pell a la radioteràpia. Els esteroides en crema i la pomada de calèndula poden ser eficaços.	
FERIDES QUIRÚRGIQUES							
Lavagna et al, 2001		Aplicació local d'un 70% d'extracte oliós d' <i>Hypericum perforatum</i> i un 30% d'extracte oliós de <i>C. arvensis</i> .	Sense control.	NC****	Reconstrucció epitelial de ferides quirúrgiques en cesària.	Va millorar la taxa de cicatrització, en comparació amb els controls.	
EPITELIZACIÓ D'ÚLCERES							
Duran et al, 2005	Estudi observacional clínic comparatiu.	Pomada amb l'extracte de calèndula, administrada a 1 g crema/ cm ² de úlceres, dues vegades al dia, durant tres setmanes.	Placebo: solució salina N=13 durant el mateix període de temps.	NC	34 pacients sobre la reepitelització a les úlceres venoses a les cames.	Els resultats preliminars obtinguts suggereixen efectes positius per a l'extracte de calèndula.	Sense efectes adversos informats Bona tolerància de la medicació del estudi
Buzzi et al., 2016a	Estudi observacional	Extracte hidroglicòlic de <i>Calendula officinalis</i> , amb un contingut total de flavonoides de 120 mg/ml - N=51 administració tòpica durant 30 setmanes.	Sense control.	51 pacients.	Reducció de l'àrea d'úlceres per pressió. -Control de la infecció, i dels exsudats, i úlceres dels teixits.		Sense efectes adversos informats Bona tolerància de la medicació de l'estudi

Autor/ Lloc/ Any	Tipus d'estudi	Intervenció	Comparadors	Grandària de la mostra (n)	Patologia	Resultats clínics	Seguretat
EPITELITZACIÓ D'ÚLCERES							
Buzzi <i>et al.</i> , 2016b	Estudi controlat i aleatoritzat.	Verum: extracte hidroglicòlic de <i>Calendula officinalis</i> , amb un contingut de flavonoides de 120 mg/ml + col·lagenasa (0.6 U/g), cloramfenicol (10 mg/g), i 1 % sulfadiazina argèntica; N=38 Administració tòpica, dues vegades al dia, durant 30 setmanes.	Control: solució salina + col·lagenasa (0.6 U/g) ⁴⁵ , cloramfenicol (10 mg/g), i 1 % de sulfadiazina argèntica N=19.	Pacients amb úlceres de pressió.	Reducció de la zona de la ferida, control de la infecció i de la velocitat de cicatrització setmanal.	Reducció de la zona de la ferida, control de la infecció i de la velocitat de cicatrització setmanal. Els pacients es van avaluar cada dues setmanes durant 30 setmanes o fins que les seves úlceres es van curar.	Sense efectes adversos informats Bona tolerància de la medicació de l'estudi
Panahi <i>et al.</i> 2011	Estudi controlat, aleatoritzat i doble emmascarat	Verum: pomada de <i>Calendula officinalis</i> . N=34 Tres vegades al dia durant deu dies.	Control: crema d' <i>Aloe vera</i> . N=32 Tres vegades al dia durant deu dies.	Nadons i nens < 3 anys: freqüència i gravetat de dermatitis bolquer.		Millora en la dermatitis del bolquer en ambdós grups de tractament (P <0, 001), però amb una major reducció significativa en els pacients que van rebre la pomada de calèndula en comparació amb el grup d'àloe (P = 0, 001).	No es va notificar de cap efecte advers en cap dels dos tractaments