

LUCIANO CÔRTEZ PAIVA

**ENSAIO CLÍNICO (Fase I) DE UM DERMOCOSMÉTICO NATURAL À BASE DE
*Piptadenia gonoacantha***

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2019

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

Paiva, Luciano Côrtes, 1983-
P149e Ensaio clínico (Fase I) de um dermocosmético natural à
2019 base de *Piptadenia gonoacantha* / Luciano Côrtes Paiva. –
Viçosa, MG, 2019.
xi, 31 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Camilo Amaro de Carvalho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Matéria médica vegetal. 2. Ensaio clínico. 3. Toxicidade.
4. Medicamentos - Análise. 5. *Piptadenia gonoacantha*.

I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Medicina e
Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde. II. Título.

CDD 22. ed. 615.321

LUCIANO CÔRTHES PAIVA

**ENSAIO CLÍNICO (Fase I) DE UM DERMOCOSMÉTICO NATURAL À BASE DE
*Piptadenia gonoacantha***

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 02 de julho de 2019.


Catarina Maria N. de Oliveira Sedyama


Erica Toledo de Mendonça


Camilo Amaro de Carvalho
(Orientador)

Dedico este estudo primeiramente a Deus que é a luz, fortaleza e proteção que traz sentido à minha existência, que me fez perseverante e forte para enfrentar os desafios. Aos maiores amores da minha vida: meu pai José Antônio que sempre está presente no meu dia a dia vibrando por cada conquista; minha esposa Andyara que sempre esteve ao meu lado e sem ela nada seria possível; meu filho Davi que me ensinou o verdadeiro sentido da palavra “amor” e que me proporciona grandes momentos de alegria. Sorte a minha ter vocês três ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar sempre a minha frente, guardando-me nas viagens durante o Mestrado, cuidando para que eu voltasse para casa e para minha família com saúde.

À minha esposa Andyara que admiro e respeito demais. Mulher determinada que sempre me apoiou nos momentos difíceis. O amor de Cristo nos uniu, te amo para todo sempre.

Ao meu pai José Antônio, um exemplo de ser humano, que sempre esteve presente nos momentos felizes e difíceis. Exemplo de pai, irmão e filho... “Pai, se Deus me desse uma chance de viver outra vez eu só queria se tivesse você...”.

Ao meu filho Davi que deu outro sentido para minha vida. Hoje compreendo o que é um amor sem limites e que nada mais faz sentido sem a sua presença diária, o seu sorriso e carinho.

" Eu prometo ser para sempre o seu porto seguro. Prometo dar-te eternamente o meu amor...”.

À minha filha canina Pituca, que trouxe luz e amor para o meu lar e que me ensinou a ser pai. A sua fidelidade, carinho e lealdade ajudaram-me a enfrentar todos os desafios com maior leveza.

Ao meu irmão Adriano, por todos os momentos felizes e difíceis compartilhados, mesmo distante você está sempre em meus pensamentos, te amo irmão.

Ao meu sogro Marcos e minha sogra Júlia, por fazerem parte da minha vida e me considerarem como um filho de coração. Exemplos de pais e avós, que me mostraram a importância de uma família unida.

Aos meus cunhados Jother e Yago, as minhas cunhadas Julia e Laís pelos momentos de alegria e descontração. Jother e Yago, vocês são os meus irmãos de coração e a relação de amizade e parceria que construímos fortalece ainda mais a nossa família.

Ao meu orientador que acreditou no meu trabalho, deu-me liberdade necessária, dividindo comigo as expectativas, conduziu-me a maiores reflexões e enriqueceu meu processo de formação. Minha especial admiração e gratidão.

À minha mãe Lucia Helena que se disponibilizou, sempre com carinho, zelo e amor, para ficar com o meu filho para que eu tivesse tranquilidade para cumprir os compromissos da pesquisa em Viçosa.

À Karen, estudante do curso de Medicina, pela parceria, disponibilidade e dedicação durante a pesquisa, sendo fundamental para a concretização desse trabalho.

Aos queridos colegas docentes do Curso de Enfermagem do Departamento de Medicina e Enfermagem/UFV, pelos momentos de convívio, sorrisos, trocas, afetos e aconselhamentos. Sou grato por todo o aprendizado. Sinto saudades dessa família maravilhosa.

Aos colegas do Mestrado, em especial Thalyta, Ademir, Gean e Brenda pela amizade construída e os bons momentos compartilhados.

Aos participantes da pesquisa que se disponibilizaram com dedicação a contribuir com o estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
APRESENTAÇÃO.....	xi
1 INTRODUÇÃO GERAL.....	1
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	4
3 OBJETIVO.....	6
3.1 Objetivo Geral.....	6
3.2 Objetivos Específicos.....	6
4 PRODUTO FINAL (artigo).....	7
5 CONCLUSÕES GERAIS.....	26
ANEXO A – Aprovação do projeto pelo CEP – UFV.....	27
ANEXO B – Comprovante de submissão do artigo.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

JACBIO® = Dermocosméticos a base de extratos naturais de *P. gonoacantha*

TALP = Técnica de Associação Livre de Palavras produtos dermocosméticos JACBIO®

OMS = A Organização Mundial da Saúde

MS = Ministério da Saúde

MT/MCA = Medicina Tradicional e a Medicina Complementar e Alternativa

SUS = Sistema Único Saúde

TGO/AST = Transaminase Glutâmica Oxalacética / Aspartato Aminotransferase

TGPALT = Transaminase Glutâmica Pirúvica / Alamina Aminotransferase

β -HCG = Gonadotrofina Coriônica Humana Beta

INPI = Instituto Nacional da Propriedade Industrial

L1 = Pré – Tratamento

L2 = Pós – Tratamento

CT = Colesterol Total

FA = Fosfatase Alcalina

HB = Hemoglobina

HT = Hematócrito

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva da caracterização dos participantes do grupo JACBIO® Pomada ou placebo, Viçosa/MG 2018-2019 (n=27).

Tabela 2 – Análise comparativa entre o grupo JACBIO® pomada e Placebo durante as quatro semanas de aplicação do produto, predizendo os eventos adversos relacionados a sintomas anticolinérgicas, gastrointestinais, cardiovasculares, psiquiátricos, neurológicos e cutâneos, Viçosa/MG 2018-2019 (n=27).

Tabela 3 – Comparação intragrupo e intergrupo dos resultados laboratoriais no pré (L1) e pós tratamento (L2) entre os tratamentos com pomada Dermocosméticos JACBIO® e Placebo, 2018-2019 (n=27).

Tabela A – Análise descritiva dos eventos adversos nos participantes do grupo JACBIO® pomada e Placebo, durante as quatro semanas de aplicação do produto, conforme protocolo experimental, Viçosa/MG 2018-2019 (n=27).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem digital da marca do produto solicitado ao INPI. Processo: 914251996 (Carvalho, 2018) (pág. 22).

Figura 2- Esquema representativo do molde utilizado para a padronização da amostra da pomada Dermocosméticos JACBIO® a aplicada no antebraço dos voluntários da pesquisa (pág. 23).

RESUMO

PAIVA, Luciano Côrtes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2019. **Ensaio clínico (Fase I) de um produto dermocosmético natural à base de *Piptadenia gonoacantha*** Orientador: Camilo Amaro de Carvalho. Coorientadores: Patrícia de Oliveira Salgado e Marilane de Oliveira Fani Amaro.

Introdução: Os extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré), apresentam ação antimicrobiana, revelando larga aplicação em lesões purulentas. Além disso, os extratos possuem atividades anti-inflamatória, nociceptivas e cicatrizantes, bem como sua ausência de toxicidade comprovadas por meio de teste pré-clínicos. **Objetivo:** Avaliar através de estudo de fase clínica I, quanto a toxicidade local e sistêmica, em seres humanos saudáveis, da formulação JACBIO[®], pomada a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré). **Metodologia:** Estudo de ensaio clínico randomizado de fase I, realizado com 28 estudantes que se apresentavam clinicamente saudáveis, atendidos no serviço público, no período de agosto a dezembro de 2018. O ensaio toxicológico foi desenvolvido com o grupo intervenção que recebeu a pomada dermatológica Dermocosmético JACBIO[®] e o grupo Placebo. A partir do protocolo experimental os participantes foram acompanhados durante quatro semanas. **Resultados:** A análise entre os grupos pomada e placebo, no que se refere a eventos anticolinérgicos e cardiovasculares, revelou que não há uma diferença estatisticamente significativa. Do mesmo modo, não houve diferença nos resultados laboratoriais realizado antes e após tratamento, tanto para o grupo Placebo quanto para o grupo Dermocosmético JACBIO[®]. **Discussão:** A avaliação desta possível toxicidade deu-se através da realização de parâmetros laboratoriais hematológicos, hepáticos, renais e metabólicos e a presença de eventos adversos. Por meio de ensaio pré-clínico, a formulação apresentou maior regressão da área da ferida, proporcionou uma redução no processo inflamatório, iniciando assim a fase proliferativa da cicatrização, e revelou ação antimicrobiana. **Conclusão:** A baixa toxicidade sistêmica do produto indica que esta formulação fitoterápica é segura e servirá de base para ensaios clínicos fase II em pacientes portadores de lesões.

ABSTRACT

PAIVA, Luciano Cortes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2019. **Clinical trial (Phase I) of a natural Piptadenia gonoacantha-based dermocosmetic.** Adviser: Camilo Amaro de Carvalho. Co-advisers: Patrícia de Oliveira Salgado and Marilane de Oliveira Fani Amaro.

Introduction: The extracts of the leaves of *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré) present antimicrobial action, revealing wide application in purulent lesions. In addition, the extracts have anti-inflammatory, nociceptive and healing activities, as well as their absence of toxicity proven by preclinical testing. **Objective:** To evaluate, through a clinical phase I study, the local and systemic toxicity, in healthy human beings, of the formulation JACBIO®, ointment based on *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré) leaves. **Methodology:** Phase I randomized clinical trial study conducted with 28 clinically healthy students attending the public service from August to December 2018. The toxicological trial was developed with the intervention group that received Dermocosmetic dermatological ointment. JACBIO® and the Placebo group. From the experimental protocol the participants were followed for four weeks. **Results:** Analysis between ointment and placebo groups for anticholinergic and cardiovascular events revealed that there was no statistically significant difference. Likewise, there was no difference in laboratory results performed before and after treatment for both the Placebo group and the JACBIO® Dermocosmetic group. **Discussion:** The evaluation of this possible toxicity occurred through the accomplishment of hematological, hepatic, renal and metabolic laboratory parameters and the presence of adverse events. Through preclinical testing, the formulation showed greater regression of the wound area, provided a reduction in the inflammatory process, thus initiating the proliferative phase of healing, and revealed antimicrobial action. **Conclusion:** The low systemic toxicity of the product indicates that this herbal formulation is safe and will serve as the basis for phase II clinical trials in patients with lesions.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Viçosa – UFV. O corpo do trabalho compreende uma introdução geral, objetivo geral e objetivos específicos, um artigo científico e uma conclusão geral. O artigo intitulado **“DERMOCOSMÉTICO NATURAL A BASE DE *Piptadenia gonoacantha*: UM ENSAIO CLÍNICO”** foi formatado de acordo com as normas da revista Enfermería Global, (Qualis B4 – Medicina I), para a qual o artigo foi submetido.

1 INTRODUÇÃO GERAL

O conhecimento e a utilização de plantas no cuidado à saúde do ser humano remontam desde o surgimento da humanidade quando eram empregadas em formas de chás, compressas e xarope, como recursos terapêuticos para a recuperação e manutenção da saúde (MACHADO et al., 2017; SILVA et al., 2011). Dentre as aplicações podemos citar o tratamento de feridas com emplastos e outras formas farmacêuticas. Souza e colaboradores (2016) destacam que os insumos de origem vegetal originaram produtos usados para a cicatrização de feridas, seja do modo tradicional ou pela utilização das espécies como fonte do princípio ativo.

Nota-se que ainda hoje existe uma prática de manutenção das plantas medicinais que apresentam uma forma simples de serem cultivadas, modos de colheitas e uso que permitem o fácil manuseio e consumo dos remédios, facilitando o acesso da população (MACHADO et al., 2017).

No Brasil, há uma grande biodiversidade de plantas, no entanto para a sua utilização como recurso terapêutico é necessário deter conhecimento etnobotânico e farmacológico para compreender melhor as propriedades terapêuticas e tóxicas dos produtos do metabolismo vegetal (MACHADO et al., 2017; FERREIRA et al., 2019).

A literatura demonstra, por meio dos dados, que pelo menos 25% de todos os fármacos modernos derivam de forma direta ou indireta de plantas medicinais, principalmente por meio da aplicação de tecnologias ao conhecimento tradicional (BRASIL, 2012). A Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta sobre a importância de considerar e valorizar as plantas medicinais na assistência farmacêutica, principalmente no que se refere à Atenção Primária à Saúde em países em desenvolvimento (WHO, 2011).

O Ministério da Saúde (MS), por meio de políticas nacionais e internacionais têm incentivado a medicina tradicional e, a medicina complementar e alternativa (MT/MCA), e seus produtos, principalmente o uso de plantas medicinais e a fitoterapia na Atenção Básica. O objetivo do MS é ampliar a oferta e o acesso da população a produtos fitoterápicos que, de forma segura e uso racional, contribui para uma prática mais econômica, visando uma melhor atenção à saúde da população. Diante do exposto, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), aprovada em 2006, corrobora com as recomendações da OMS e propõe a

implantação e adequação de ações e serviços, dentre eles a utilização de plantas medicinais e fitoterapia no SUS (BRASIL, 2012).

Novos estudos têm sido desenvolvidos com objetivo de descobrir novas terapêuticas, a base de plantas com propriedades medicinais, para o tratamento de lesões e cicatrização das mesmas com efeito satisfatório (SOUZA et al., 2016; RAMALHO et al., 2018), além de outras indicações clínicas. Destacam-se como cicatrizantes e reepitelizantes teciduais para afecções dermatológicas a Calêndula (*Calendula officinalis*), o Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*), a Babosa (*Aloe vera*) e a Copaíba (*Copaiferalangs dorffi*), evidenciando uma melhora significativa na evolução das lesões (RAMALHO et al., 2018).

Estudo de revisão sistemática desenvolvido por Marmitt e colaboradores (2015) apresentou plantas medicinais com potencial antibacteriano que atuam sobre *Staphylococcus aureus*, sendo elas: Alho (*Allium sativum*), Carqueja (*Bacharis trimera*), Picão (*Bidens pilosa*), Cravo-de-defunto (*Tagetes minuta*), Camomila (*Matricaria chamomilla*), Funcho (*Foeniculum vulgare*), Eucalipto-comum (*Eucalyptus globulus*), Pitanga (*Eugenia uniflora*), Menta (*Mentha piperita*), Gengibre (*Zingiber officinale*).

De forma semelhante, os extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré), alvo deste estudo, apresentam ação antimicrobiana, com possibilidade de larga aplicação em lesões purulentas (FRANCO, 2018). Além disso, os extratos possuem atividades anti-inflamatória, nociceptivas (CARVALHO, 2011) e cicatrizante (RIBEIRO, 2018), bem como sua baixa toxicidade (FAUSTINO et al., 2017) comprovadas por meio de teste pré-clínicos em modelos animais com camundongos e ratos, todos apresentando resultados seguros, de segurança clínica.

Os resultados positivos na fase pré-clínica são um indicativo de que a formulação é passível de ser utilizada em seres humanos para infecções dermatológicas. Na fase clínica, experimentos realizados em humanos, os ensaios visam avaliar a eficácia e a segurança de produtos para que sejam destinados para área médica. Nesse sentido, a realização de ensaio clínico de fase I é uma importante etapa a ser seguida, para posteriormente desenvolver a fase II a fim de atestar a eficácia de produtos farmacêuticos (TENÓRIO et al., 2017). Mesmo que os estudos pré-clínicos tenham apontado que os extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré) são atóxicas e possuem atividade biológica, a recomendação é que a fase clínica I seja desenvolvida primeiramente, pois cada fase tem as particularidades que precisam ser cumpridas para obter evidências científicas confiáveis (TENÓRIO et al., 2017).

O profissional de saúde, inserido em uma política que o autoriza a prescrever fitoterápicos no SUS, precisa conhecer os princípios científicos das plantas, seus potenciais benefícios e o acesso da população a este recurso (MACHADO et al, 2017). Nesse sentido, pesquisar plantas que podem contribuir como substâncias ativas de medicamentos no tratamento de lesões, têm importante aplicabilidade na prática destes profissionais.

O tratamento adequado das lesões é fundamental para a recuperação rápida do paciente, para isso é preciso conhecimento científico sobre o processo cicatricial e os insumos disponíveis no mercado que o potencializam. Nessa perspectiva, é possível diminuir os custos referentes a hospitalização prolongada por feridas agudas e crônicas e proporcionar a reinserção do indivíduo na sociedade.

No mercado brasileiro, diversos produtos farmacêuticos com preços diferenciados estão disponíveis para comercialização. A escolha do tipo de tratamento e curativo deve respeitar e considerar o status da ferida e os fatores econômicos e técnico operacional (SOUZA et al., 2005; COSTA et al., 2015).

Considerando a epidemiologia das feridas, sejam elas agudas ou crônicas, e os gastos que oneram para o sistema de saúde, o presente estudo propõe a investigação da toxicidade de uma nova formulação que possa ser uma alternativa de custo efetivo para o mercado brasileiro, agregando densidade de conhecimento a um produto nacional. Assim, é possível aumentar a competitividade do país no cenário global, com o objetivo de ampliar as possibilidades de recursos terapêuticos de baixo custo destinado ao SUS ou ao mercado local, para o tratamento de processos infecciosos e inflamatórios cutâneos.

O objetivo deste estudo foi realizar o estudo de fase clínica I (avaliação da toxicidade), por meio de sinais clínicos e exames laboratoriais de seres humanos saudáveis, da formulação dermocosmética JACBIO® pomada a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré), identificando os possíveis efeitos adversos ou colaterais, e a segurança do referido produto.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2012.

CARVALHO, C.A.; FERNANDES, K.M.; MATTA, S.L.P.; SILVA, M.B.; OLIVEIRA, L.L et al. Evaluation of antiulcerogenic activity of aqueous extract of *brassicaoleracea* var. *capitata* (cabbage) on wistar rat gastric ulceration. Arquivos de Gastroenterologia (Impresso), v. 48, p. 276-282, 2011.

COSTA, A.M.; MATOZINHOS, A.C.S.; TRIGUEIRO, P.S.; CUNHA, R.C.G.; MOREIRA, L.R. Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. Enfermagem Revista, v.18, n.1, p. 58-74, 2015.

FAUSTINO, M.F.; NONATO, I.A.; FAUSTO, G.C.; PINTO, R.; VALENTE, F.L.; CARVALHO, L.M.; KANADANI, A.; ROSA, M.B.; ARAUJO, J.V.; CARVALHO, C.A. Anthelmintic potential and in vivo acute toxicity study of *Piptadenia gonoachanta* leaf aqueous extract. Journal of Applied Pharmaceutical Science, v.7, n.10, p. 111-117, 2017.

FERREIRA, E.T.; DOS SANTOS, E.S.; MONTEIRO, J.S.; GOMES, M.S.M.; MENEZES, R.A.O.; DE SOUZA, M.J.C. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. Brazilian Journal of health Review, v.2, n.3, p.1511-23, 2019.

FRANCO, A.J. JACBIO®: Formulações Dermocosméticas e/ou Farmacêuticas à base de *Piptadenia gonoacantha* com atividade antimicrobiana e uso. Viçosa, MG. Apresentanda como dissertação de mestrado, Departamento de Medicina e Enfermagem, UFV, 2018.

MACHADO, M.A.B.; DE ALMEIDA, S.A.; DE SOUSA, S.R.M.; WOLF, E.; DE ALMEIDA, J.A. Plantas medicinais, características e usos: um estudo no contexto da educação do campo. Facit Business and Technology Journal, v.2, n.1, p. 1-24, 2017.

MARMITT, D.J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M.I.; SILVA, A.C. Plantas com potencial antibacteriano da relação nacional de plantas medicinais de interesse do sistema único de saúde: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública Santa Catarina, Florianópolis*, v. 8, n. 2, p. 135-52, maio/ago. 2015.

RAMALHO, M.P.; SANTOS, S.L.F.; DE CASTRO, N.M.; VASCONCELOS, L.M.O.; MORAIS, I.C.O.; PESSOA, C.V. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: revisão de literatura. *Revista Expressão Católica Saúde*, v.3, n.2, p. 64-70, 2018.

RIBEIRO, C.G.P. Validação de formulações JACBIO® a base de extratos de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré) com atividade cicatrizante. Viçosa, MG. Apresentada como dissertação de mestrado, Departamento de Medicina e Enfermagem, UFV, 2018.

SOUZA, D.R.; RODRIGUES, E.C.A.M.S. Plantas medicinais: indicação de raizeiros para o tratamento de feridas. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde, Fortaleza*, v.29, n.2, p. 197-203, 2016.

SOUZA, R. A saúde da população negra: uma questão de direito e equidade. *Revista Educação Popular*, v.4, p. 94-102, 2005.

TENÓRIO, M.; MELLO, G.A.; VIANA, A.L.A. Políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e o lugar da pesquisa clínica. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.22, n.5, p. 1441-54, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO, 2011. 12p.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar estudo de fase clínica I quanto a toxicidade dérmica, em seres humanos saudáveis, da formulação JACBIO[®] pomada a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré).

3.1.2 Objetivos específicos

- Avaliar a toxicidade dérmica da formulação JACBIO[®] pomada a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré);
- Correlacionar os resultados dos exames laboratoriais, realizados antes e após o estudo, com os dados da avaliação clínica realizadas antes, durante e após o uso da formulação JACBIO[®] pomada a base de extratos da folha de *Piptadenia gonoacantha*;
- Identificar possíveis efeitos adversos ou colaterais e a segurança da formulação JACBIO[®] pomada a base de *Piptadenia gonoacantha* em voluntários saudáveis;
- Realizar uma análise comparativa entre o grupo controle e intervenção, conforme protocolo experimental, para verificar a segurança do uso clínico da pomada a base de *Piptadenia gonoacantha*.

4 PRODUTO FINAL

DERMOCOSMÉTICO NATURAL A BASE DE *Piptadenia gonoacantha*: UM ENSAIO CLÍNICO

Luciano Côrtes Paiva¹
Karen Vieira da Silva¹
Carlos Eduardo Soares Gazzinelli Cruz¹
Marilane de Oliveira Fani Amaro¹
Camilo Amaro de Carvalho¹

¹ Universidade Federal de Viçosa

Autor para correspondência: Luciano Côrtes Paiva

Resumo:

Objetivo: Realizar estudo de fase clínica I quanto a toxicidade dérmica, em seres humanos saudáveis, da formulação JACBIO® pomada a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré).

Metodologia: Estudo de ensaio clínico randomizado de fase I, realizado com 28 estudantes de curso de graduação que se apresentavam clinicamente saudáveis, em uma universidade pública de Minas Gerais, no período de agosto a dezembro de 2018. O ensaio toxicológico foi desenvolvido com o grupo intervenção que recebeu a pomada dermatológica JACBIO® e o grupo Placebo. A partir do protocolo experimental, os participantes foram acompanhados durante quatro semanas.

Resultados: A análise entre os grupos pomada e placebo, no que se refere a eventos anticolinérgicos e cardiovasculares, revelou que não há uma diferença estatisticamente significativa. Do mesmo modo, não houve diferença nos resultados laboratoriais realizado antes e após tratamento, tanto para o grupo Placebo quanto para o grupo Dermocosméticos JACBIO®.

Conclusão: A baixa toxicidade do produto indica que esta formulação fitoterápica é segura e servirá de base para ensaios clínicos fase II em pacientes portadores de lesões.

Palavras-chave: Fitoterapia; Saúde; Preparações farmacêuticas; Ensaio clínico.

Abstract:

Objective: To carry out a clinical phase I study regarding the dermal toxicity in healthy humans of the JACBIO® ointment based on extracts from the leaves of *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré).

Methods: A randomized phase I clinical trial of 28 undergraduate students who were clinically healthy at a public university in Minas Gerais from August to December 2018. The toxicological test was developed with the group intervention that received the dermatological ointment JACBIO® and the group Placebo. From the experimental protocol, the participants were followed up for four weeks.

Results: The analysis between the ointment and placebo groups, regarding anticholinergic and cardiovascular events, revealed that there was no statistically significant difference. Likewise, there was no difference in laboratory results

before and after treatment for both the Placebo group and the JACBIO® Dermocosmetics group.

Conclusion: The low toxicity of the product indicates that this herbal formulation is safe and will be the basis for phase II clinical trials in patients with lesions.

Keywords: Herbal remedy; Health; Pharmaceutical preparations; Clinical trial.

Resumén:

Objetivo: Realizar estudio de fase clínica I en cuanto a toxicidad dérmica, en seres humanos sanos, de la formulación JACBIO® pomada a base de extractos de las hojas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré).

Metodología: Estudio de ensayo clínico randomizado de fase I, realizado con 28 estudiantes de curso de graduación que se presentaban clínicamente sanos, en una universidad pública de Minas Gerais, en el período de agosto a diciembre de 2018. El ensayo toxicológico fue desarrollado con el grupo intervención que recibió la pomada dermatológica JACBIO® y el grupo Placebo. A partir del protocolo experimental, los participantes fueron acompañados durante cuatro semanas.

Resultados: El análisis entre los grupos pomada y placebo, en lo que se refiere a eventos anticolinérgicos y cardiovasculares, reveló que no hay una diferencia estadísticamente significativa. De la misma manera, no hubo diferencia en los resultados de laboratorio realizados antes y después del tratamiento, tanto para el grupo Placebo y para el grupo Dermocosméticos JACBIO®.

Conclusión: La baja toxicidad del producto indica que esta formulación fitoterápica es segura y servirá de base para ensayos clínicos fase II en pacientes portadores de lesiones.

Palavras clave: Fitoterapia; Salud; Preparaciones farmacéuticas; Ensayo clínico.

Introdução

O conhecimento e a utilização de plantas no cuidado à saúde do ser humano remontam desde o surgimento da humanidade quando eram empregadas em formas de chás, compressas e xarope, como recursos terapêuticos para a recuperação e manutenção da saúde ⁽¹⁾. Dentre as aplicações podemos citar o tratamento de feridas com emplastos e outras formas farmacêuticas. Souza e colaboradores destacam que os insumos de origem vegetal propiciaram produtos para a cicatrização de feridas, seja do modo tradicional ou pela utilização das espécies como fonte do princípio ativo ⁽²⁾.

No Brasil, há uma grande biodiversidade de plantas, no entanto para a sua utilização como recurso terapêutico é necessário deter conhecimento etnobotânico e farmacológico para compreender melhor as propriedades terapêuticas e tóxicas dos produtos do metabolismo vegetal ^(1,3).

A literatura demonstra, por meio dos dados, que pelo menos 25% de todos os fármacos modernos derivam de forma direta ou indireta de plantas medicinais, principalmente por meio da aplicação de tecnologias ao conhecimento tradicional ⁽⁴⁾. A Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta sobre a importância de considerar e valorizar as plantas medicinais na assistência farmacêutica, principalmente no que se refere à Atenção Primária à Saúde em países em desenvolvimento ⁽⁵⁾.

O Ministério da Saúde (MS), por meio de políticas nacionais e internacionais têm incentivado a medicina tradicional e, a medicina complementar e alternativa (MT/MCA), e seus produtos, principalmente o uso de plantas medicinais e a fitoterapia na Atenção Básica. O objetivo do MS é ampliar a oferta e o acesso da população a produtos fitoterápicos que, de forma segura e uso racional, contribui para uma prática mais econômica, visando uma melhor atenção à saúde da população. Posto isto, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), aprovada em 2006, corrobora com as recomendações da OMS e propõe a implantação e adequação de ações e serviços, dentre eles a utilização de plantas medicinais e fitoterapia no SUS ⁽⁴⁾.

Novos estudos têm sido desenvolvidos no sentido de descobrir novas terapêuticas, a base de plantas com propriedades medicinais, para o tratamento de lesões e cicatrização das mesmas com efeito satisfatório ^(2,6), além de outras indicações clínicas. Destacam-se como cicatrizantes e reepitelizantes teciduais para afecções dermatológicas a Calêndula (*Calendula officinalis*), o Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*), a Babosa (*Aloe vera*) e a Copaíba (*Copaifera langsdorffii*), evidenciando uma melhora significativa na evolução das lesões ⁽⁶⁾.

Estudo de revisão sistemática apresentou plantas medicinais com potencial antibacteriano que atuam sobre *Staphylococcus aureus*, sendo elas: Alho (*Allium sativum*), Carqueja (*Bacharis trimera*), Picão (*Bidens pilosa*), Cravo-de-defunto (*Tagetes minuta*), Camomila (*Matricaria chamomilla*), Funcho (*Foeniculum vulgare*), Eucalipto-comum (*Eucalyptus globulus*), Pitanga (*Eugenia uniflora*), Menta (*Mentha piperita*), Gengibre (*Zingiber officinale*) ⁽⁷⁾.

De forma semelhante, os extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré), alvo deste estudo, apresentam ação antimicrobiana, indicando larga aplicação em lesões purulentas⁽⁸⁾. Além disso, os extratos possuem atividades anti-inflamatória, nociceptivas⁽⁹⁾ e cicatrizante⁽¹⁰⁾, bem como sua ausência de toxicidade⁽¹¹⁾ comprovadas por meio de teste pré-clínicos em modelos animais com camundongos e ratos, todos apresentando ótimos resultados.

Os resultados positivos na fase pré-clínica são um indicativo de que a formulação é passível de ser utilizada em seres humanos para infecções dermatológicas. Na fase clínica, experimentos realizados em humanos, os ensaios visam avaliar a eficácia e a segurança de produtos para que sejam destinados para área médica. Nesse sentido, a realização de ensaio clínico de fase I é uma importante etapa a ser seguida, para posteriormente desenvolver a fase II a fim de atestar a eficácia de produtos farmacêuticos. Mesmo que os estudos pré-clínicos tenham apontado que os extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré) são atóxicas e possuem atividade biológica, a recomendação é que a fase clínica I seja desenvolvida primeiramente, pois cada fase tem as particularidades que precisam ser cumpridas para obter evidências científicas confiáveis⁽¹²⁾.

O tratamento adequado das lesões é fundamental para a recuperação rápida do paciente, para isso é preciso conhecimento científico sobre o processo cicatricial e os insumos disponíveis no mercado que o potencializam. Nessa perspectiva, é possível diminuir os custos referentes a hospitalização prolongada por feridas agudas e crônicas e proporcionar a reinserção do indivíduo na sociedade.

No mercado brasileiro, diversos produtos farmacêuticos com preços diferenciados estão disponíveis para comercialização. A escolha do tipo de tratamento e curativo deve respeitar e considerar o status da ferida e os fatores econômicos e técnico operacional⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Considerando a epidemiologia das feridas, sejam elas agudas ou crônicas, e os gastos que oneram para o sistema de saúde, o presente estudo propõe a investigação da toxicidade de uma nova formulação que possa substituir as importações de produtos e insumos, agregando densidade de conhecimento a um produto nacional. Assim, é possível aumentar a competitividade do país no cenário global, com o objetivo de ampliar as possibilidades de recursos terapêuticos de baixo custo destinado ao SUS ou ao mercado local, para o tratamento de processos infecciosos e inflamatórios cutâneos.

O objetivo deste estudo foi realizar estudo de fase clínica I quanto a toxicidade dérmica, em seres humanos sadios, da formulação JACBIO® pomada a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré).

Material e Método

Desenvolveu-se um ensaio clínico randomizado de fase I, controlado paralelo, do tipo mascaramento duplo cego e técnica de randomização estratificada. É importante destacar que pesquisas conduzidas com esse delineamento são consideradas padrão ouro na produção de evidências clínicas⁽¹⁵⁾.

O presente estudo foi realizado em uma instituição federal de ensino superior com estudantes de graduação de dois cursos da área da saúde, sendo a escolha de modo aleatório. O tamanho da amostra foi definido conforme as orientações descritas por Osorio-de-Castro e colaboradores⁽¹⁵⁾ e a Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica⁽¹⁶⁾, que preconizam cerca de 20 a 100 pessoas sadias para estudos de fase clínica I.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão, os indivíduos sadios do sexo masculino e feminino, compreendidos na faixa etária de 18 a 35 anos. A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios a seguir, foi considerada como critério de exclusão: alteração nos exames laboratoriais solicitados pelos pesquisadores associada a sinais e sintomas clínicos, gravidez nas mulheres, uso regular de medicamentos para doenças crônicas, hipersensibilidade aos componentes da formulação estudada ou história de reações adversas sérias em qualquer período do estudo, fumantes, consumidores de bebida alcoólica, no geral (80 ml de álcool/dia), e os que apresentavam alguma comorbidade.

Destaca-se ainda que os participantes poderiam ser retirados do estudo caso apresentassem efeitos adversos ao produto sob investigação; por indisponibilidade ou intolerância aos procedimentos adotados; ou por não desejar continuar no estudo, assim como qualquer condição que o impedia de continuar pelo julgamento do investigador.

Para o acesso aos participantes, os pesquisadores divulgaram a pesquisa em salas de aula de uma universidade de Minas Gerais, convidando-os à serem voluntários. Inicialmente, 37 pessoas se dispuseram, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os voluntários foram submetidos à punção sanguínea periférica, para averiguar a condição de saúde, respeitando

jejum de 12 horas. As amostras obtidas foram submetidas aos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, glicemia, creatinina sérica, ureia, aspartato aminotransferase (AST), e alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina e colesterol total. Para as mulheres, foi acrescentada a solicitação da dosagem de β -HCG (gonadotrofina coriônica humana beta). A coleta do sangue periférico foi realizada no Laboratório de análises clínicas da referida instituição, por profissionais do próprio serviço de atendimento. Após avaliação dos exames laboratoriais e exame físico por profissional médico, 28 indivíduos foram considerados clinicamente saudáveis.

O ensaio toxicológico clínico fase I, foi desenvolvido no período de agosto a dezembro de 2018, onde o grupo intervenção recebeu a pomada dermatológica denominada “Produtos Dermocosméticos JACBIO®”.

Para a produção da formulação pomada JACBIO®, foram utilizadas partes aéreas de *Piptadenia gonoacantha*, coletadas em 2018, no município de Viçosa – MG, seguindo os protocolos descritos no pedido de patente nº BR 10 2018 000783 1 e registro da marca dos produtos JACBIO® (Figura 1) nº 914251996⁽¹⁷⁾ solicitados juntos ao INPI.

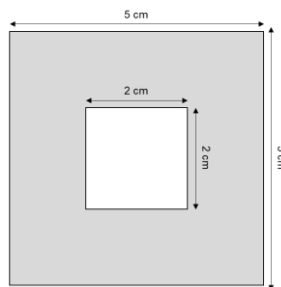
**Figura 1: Imagem digital da marca do produto solicitado ao INPI.
Processo: 914251996**



Após a seleção, os participantes receberam a pomada Dermocosmética JACBIO® (n =14) ou placebo (n=14) por 28 dias consecutivos. Foram alocados nos grupos de forma aleatória, garantindo que essa escolha não sofresse a interferência direta dos pesquisadores. Para isso, foi aplicado o mascaramento do tipo duplo cego, onde nem os pesquisadores que interagiram diretamente com os voluntários, nem os próprios participantes reconheceram a qual grupo pertencia. Somente dois integrantes da pesquisa possuíam conhecimento acerca dos tratamentos, pois estar consciente de qual grupo faz pertencimento induz tanto os investigadores como os participantes a superestimar ou subestimar os efeitos do tratamento^(15,18).

Os dois grupos foram tratados diariamente, no turno da noite, por via dermal, em pele íntegra, no antebraço direito ou esquerdo. Para padronização da aplicação da amostra pomada Dermocosmético JACBIO®, um molde produzido com material plástico foi desenvolvido, na medida de 5 x 5 cm, com abertura central de 2 x 2 cm, sendo a pomada colocada na área central (Figura 2). A remoção do produto ocorria pela manhã com água e sabão. A aplicação ficou sob a responsabilidade dos próprios participantes, que foram treinados a utilizar o molde e aplicar a formulação. Foi orientado o registro de qualquer reação adversa e comunicação aos integrantes envolvidos na pesquisa.

Figura 2. Esquema representativo do molde utilizado para a padronização da amostra da pomada Dermocosméticos JACBIO® a aplicada no antebraço dos voluntários da pesquisa



Semanalmente, os voluntários da pesquisa foram avaliados por um médico, integrante da pesquisa, quanto a possíveis alterações clínicas a partir do protocolo experimental. Durante a avaliação clínica, os integrantes da pesquisa responderam ao questionário que perscrutava possíveis reações adversas sugestivas de toxicidade do produto. Ao final da pesquisa, os exames laboratoriais foram refeitos, a fim de verificar possíveis alterações bioquímicas e/ou hematológicas relevantes para a identificação de possíveis efeitos toxicológicos.

Os eventos adversos detectados no período do estudo foram registrados, independentemente de estarem ou não relacionados com o uso do produto. O protocolo experimental para investigação dos possíveis eventos adversos foi direcionado às seguintes manifestações clínicas: alterações anticolinérgicas, gastrointestinais, cardiovasculares, psiquiátricas, neurológicas e cutâneas. Foi solicitado o relato de qualquer evento adverso, o dia da ocorrência da manifestação e se foi utilizada alguma medicação no período.

O banco de dados foi composto por 28 indivíduos separados em pomada Dermocosméticos JACBIO® e placebo. Os mesmos foram analisados quanto à ocorrência de toxicidades (hipersensibilidade) e outras variáveis relacionadas com o estado clínico, além de variáveis de caracterização. Quanto as toxicidades, os indivíduos foram observados ao longo de 28 dias (4 semanas), e quanto as outras variáveis relacionadas com o estado clínico, os indivíduos foram avaliados a partir dos resultados de dois exames laboratoriais, antes de iniciar a pesquisa e após sua conclusão.

Na análise descritiva das variáveis da amostra, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas e, para comparar os grupos com relação às variáveis de caracterização, foram utilizados os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher⁽¹⁹⁾.

Para análise intragrupo e intergrupo das variáveis de interesse, foi utilizado o método GEE (Generalized Equations Estimating). Tal método é conhecido como Modelos Marginais e pode ser considerado uma extensão de Modelos Lineares Generalizados que diretamente incorporam a correlação entre as medidas da mesma unidade amostral⁽²⁰⁾.

A análise intragrupo consiste em comparar os tempos em cada um dos grupos, enquanto que a análise intergrupo consiste em analisar a homogeneidade dos grupos em cada tempo. Já para verificar a influência dos grupos (pomada e placebo) sobre a toxicidade ao longo do tempo foi ajustada uma Regressão Marginal Logística⁽²¹⁾. Vale ressaltar que, em ambas as análises, foram levadas em consideração a correlação existente entre as medidas repetidas dos mesmos indivíduos. O software utilizado nas análises foi o R (versão 3.5.1).

O estudo seguiu as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, respaldando-se na legislação vigente contida na Resolução nº 466/2012. O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa emitiu parecer favorável, autorizando o desenvolvimento do estudo sob parecer nº 2.587.961.

Resultados

A análise descritiva das variáveis de interesse, foi realizada com os dados dos 28 participantes integrantes do estudo. Para tanto, foi utilizado o Teste Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher, verificando uma homogeneidade intergrupo e intragrupo.

Nota-se que 57,1% (n= 16) dos participantes eram do sexo feminino e 42,9% (n= 12) do sexo masculino. Em relação ao peso corporal, 28,6% referiram peso entre 50 e 60 Kg (n=8), 35,7% (n= 10) entre 61 e 70 Kg, 14,3% (n=4) entre 71 e 80 Kg e 21,4% (n=6) referiram-se acima de 80 Kg. No que tange a estatura, 92% declararam estatura superior a 1,60 metros. Quanto à comparação dos grupos entre os sexos, peso corporal e faixas de estatura, não houve diferença significativa ($p > 0,05$). Na Tabela 1 estão relacionadas as características dos participantes incluídos no estudo.

Tabela 1- Análise descritiva da caracterização dos participantes do grupo JACBIO® Pomada ou placebo, 2019.

Variáveis\Grupos		Geral		Placebo		JACBIO® Pomada		Valor p
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Feminino	16	57,1	8	50,0	8	50,0	1,000 ¹
	Masculino	12	42,9	6	50,0	6	50,0	
Peso corporal (kg)	De 50 a 60	8	28,6	4	50,0	4	50,0	0,748 ²
	De 61 a 70	10	35,7	6	60,0	4	40,0	
	De 71 a 80	4	14,3	1	25,0	3	75,0	
	Acima de 80	6	21,4	3	50,0	3	50,0	
Estatura (m)	Abaixo de 1,60	2	7,1	1	50,0	1	50,0	1,000 ²
	Acima de 1,60	26	92,9	13	50,0	13	50,0	

Fonte: Dados da pesquisa.

¹Teste Qui-Quadrado; Teste Exato de Fisher².

Descrição de eventos adversos

A formulação pomada JACBIO® foi bem tolerada pelos voluntários, entretanto, algumas manifestações clínicas foram relatadas durante o período

de tratamento (Anexo – tabela A). Para o grupo Placebo houve 46 relatos; no grupo Dermocosméticos JACBIO® houve 23 relatos.

Episódios de cefaléia foram os mais referidos com 11 ocorrências em quatro semanas. Em segundo lugar ficaram os episódios de ansiedade, relatados por oito voluntários. Alterações como boca seca, sonolência e insônia foram identificadas em 5 voluntários. Destaca-se que a insônia foi descrita, em ambos os grupos, na segunda e quarta semana de tratamento.

Sintomas de prisão de ventre e vômitos no grupo Dermocosméticos JACBIO® e gosto estranho na boca no grupo Placebo foram descritos cada um por quatro voluntários. Os eventos ressecamento nasal, cólica intestinal, agitação, tonturas e formigamento obtiveram três relatos cada um.

A ocorrência de falta de apetite foi descrita uma vez pelo grupo Dermocosméticos JACBIO® e uma vez pelo grupo Placebo. Foram referidos pelos voluntários do grupo Placebo apenas uma vez os eventos adversos como náuseas, diarreia e taquicardia; e hipotensão e desorientação no grupo Dermocosméticos JACBIO®. Não foi evidenciada nenhuma alteração cutânea nos voluntários que participaram do estudo, em ambos os grupos.

A Tabela 2 apresenta a análise dos grupos (pomada JACBIO® e placebo) predizendo os eventos adversos relacionados a sintomas anticolinérgicas, gastrointestinais, cardiovasculares, psiquiátricos, neurológicos e cutâneos, utilizando a Regressão Marginal Logística⁽²¹⁾ que considera um nível de significância de 10,0% (valor $p < 0,100$).

A análise comparativa entre os grupos Placebo e Dermocosméticos JACBIO® revelou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,080$) em relação à eventos adversos neurológicos. Notou-se que os voluntários que usaram a pomada têm uma diminuição de 0,30 [0,08; 1,16] vezes na chance de ocorrência de algum evento quando comparado aos voluntários que fizeram uso de placebo.

Do mesmo modo, no que se refere a eventos adversos psiquiátricos, observou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,073$) entre os grupos Placebo e Dermocosméticos JACBIO®. Constatou-se que os voluntários que usaram a pomada têm uma diminuição de 0,36 [0,12; 1,10] vezes chance de ocorrer algum evento psiquiátrico quando comparado aos que fizeram uso de placebo.

Quanto a eventos adversos gastrointestinais notou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,097$) entre os grupos Placebo e Dermocosméticos JACBIO®. Verificou-se que os voluntários que usaram a pomada têm uma diminuição de 0,35 [0,10; 1,20] vezes chance de ocorrência de algum evento gastrointestinal quando comparado aos que fizeram uso de placebo.

A análise comparativa entre os grupos pomada e placebo, no que se refere a eventos anticolinérgicos e cardiovasculares, revelou que não há uma diferença estatisticamente significativa, com valor p de 0,468 e 1,000, respectivamente.

Tabela 2- Análise comparativa entre o grupo JACBIO® pomada e Placebo durante as quatro semanas de aplicação do produto, predizendo os eventos adversos relacionados a sintomas anticolinérgicas, gastrointestinais, cardiovasculares, psiquiátricos, neurológicos e cutâneos, 2019

Fonte	Grupo	O.R.	I.C. - 95%	Valor p ¹
Anticolinérgicos	Placebo	1,00	-	0,468
	Pomada	1,73	[0,39; 7,62]	
Gastrointestinais	Placebo	1,00	-	0,097
	Pomada	0,35	[0,10; 1,20]	
Cardiovasculares	Placebo	1,00	-	1,000
	Pomada	1,00	[0,06; 16,39]	
Psiquiátricos	Placebo	1,00	-	0,073
	Pomada	0,36	[0,12; 1,10]	
Neurológicos	Placebo	1,00	-	0,080

Fonte: Dados da pesquisa.

O.R. - Odds Ratio ou Razão de Chances; I.C – 95% = Intervalo de 95% de confiança

Descrição de alterações laboratoriais

Exames hematológicos e bioquímicos foram realizados antes (pré-tratamento - L1) e no após (pós-tratamento - L2) aplicação das formulações. Foram analisados importantes parâmetros como: contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas, glicemia, ureia, creatinina, colesterol total (CT), transaminase glutâmica oxalacética/ aspartato aminotransferase (TGO/AST), transaminase glutâmica pirúvica/alanina aminotransferase (TGP/ALT) e fosfatase alcalina (FA).

Com relação às plaquetas, na análise intergrupos e intragrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Dermocosméticos JACBIO® em nenhum dos períodos avaliados, L1 e L2. O mesmo ocorreu para a contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina e determinação do hematócrito.

As comparações dos leucócitos totais, realizadas entre os grupos Placebo e Dermocosméticos JACBIO® demonstraram por meio dos dados diferença significativa na avaliação laboratorial L1 ($p = 0,006$) e L2 ($p = 0,001$) quanto a quantidade de leucócitos, sendo que nos dois tempos a maior média da variável foi observada no grupo dos indivíduos que usaram a pomada. Em contrapartida, na comparação intragrupos, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes.

Nas comparações intergrupos, do parâmetro neutrófilo, foram constatadas diferenças estatisticamente significantes no L1 ($p = 0,028$) e no L2 ($p = 0,002$), sendo que nos dois tempos a maior média da variável foi observada no grupo dos voluntários que usaram a pomada Dermocosméticos JACBIO®. Porém, quando realizadas comparações intragrupos, verificou-se a inexistência de diferenças estatisticamente significantes.

Na análise intergrupos, o parâmetro monócitos, observou-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos no laboratório L2 ($p = 0,021$), sendo que nos dois tempos a maior média da variável foi observada no grupo dos voluntários que usaram a pomada Dermocosméticos JACBIO®. Na comparação intragrupos não foram verificadas diferenças significantes em nenhum dos laboratórios.

Na dosagem de ureia, intergrupos, foram constatadas diferenças estatisticamente significantes no L2 ($p = 0,031$), sendo que a maior média da

variável foi observada no grupo dos indivíduos que usaram a pomada Dermocosméticos JACBIO®.

Nota-se que, intragrupos, não houve diferença significativa de nenhuma variável entre os dois laboratórios, tanto para o grupo Placebo quanto para o grupo Dermocosméticos JACBIO®, dado que nenhum dos valores p é inferior a 0,050.

Os dados descritos na tabela 3 permitem uma comparação intragrupo e intergrupo, do Placebo e do Dermocosméticos JACBIO® com relação aos resultados laboratoriais no L1 e no L2.

Tabela 3: Comparação intragrupo e intergrupo dos resultados laboratoriais no pré (L1) e pós tratamento (L2) entre os participantes que utilizaram a pomada Dermocosméticos JACBIO® e Placebo, 2019

Variáveis	Laboratório	Placebo		Pomada		Placebo x Pomada
		Média (D.P.)	Valor p	Média (D.P.)	Valor p	
Hemácias	L1	4,96 (0,39)	0,640	5,03 (0,47)	0,979	0,691
	L2	5,03 (0,44)		5,03 (0,41)		0,978
HB	L1	14,09 (0,94)	0,563	13,99 (1,58)	0,842	0,844
	L2	14,31 (1,21)		14,10 (1,36)		0,648
HT	L1	39,56 (7,43)	0,206	42,12 (3,92)	0,941	0,236
	L2	42,21 (3,34)		42,02 (3,53)		0,882
Leucócitos	L1	5217,62 (1722,97)	0,506	7014,29 (1860,46)	0,372	0,006
	L2	5585,71 (1282,94)		7628,57 (1921,31)		0,001
Eosinófilos	L1	127,14 (102,37)	0,603	166,07 (91,69)	0,255	0,271
	L2	149,07 (127,98)		212,07 (127,47)		0,176
Neutrófilos	L1	3142,71 (778,58)	0,638	3980,14 (1259,87)	0,341	0,028
	L2	2986,71 (1024,45)		4463,07 (1515,48)		0,002
Linfócitos	L1	3378,36 (5124,97)	0,306	2375,57 (519,06)	0,995	0,450
	L2	2019,36 (531,39)		2376,79 (478,88)		0,052
Monócitos	L1	340,36 (81,16)	0,615	398,71 (228,81)	0,412	0,351
	L2	359,79 (126,23)		450,21 (84,16)		0,021
Plaquetas	L1	221,64 (58,43)	0,830	253,93 (114,32)	0,848	0,329
	L2	217,14 (56,36)		247,50 (61,84)		0,159
Glicemia	L1	81,07 (4,57)	0,121	81,21 (7,95)	0,112	0,952
	L2	84,71 (7,90)		85,64 (7,35)		0,738
Ureia	L1	24,29 (8,19)	0,817	25,93 (7,95)	0,134	0,576
	L2	24,86 (4,94)		30,57 (9,02)		0,031
Creatinina	L1	7,79 (25,68)	0,301	9,09 (30,20)	0,300	0,898
	L2	0,94 (0,15)		1,03 (0,13)		0,092
CT	L1	163,00 (40,78)	0,689	184,29 (28,83)	0,619	0,098
	L2	156,71 (45,42)		178,29 (37,01)		0,153
TGO/AST	L1	23,36 (5,03)	0,502	22,64 (6,37)	0,284	0,733
	L2	24,57 (4,89)		25,29 (7,15)		0,749
TGP/ALT	L1	22,07 (7,28)	0,090	18,00 (4,44)	0,918	0,064
	L2	18,07 (5,57)		17,71 (9,80)		0,902
FA	L1	62,64 (19,86)	0,941	68,07 (21,57)	0,807	0,472
	L2	63,14 (17,23)		69,71 (14,83)		0,262

Fonte: Dados da pesquisa.

HT - Hematócrito; HB - Hemoglobina; CT - Colesterol Total; TGO/AST - Transaminase Glutâmica Oxalacética / Aspartato Aminotransferase; TGPALT - Transaminase Glutâmica Pirúvica / Alamina Aminotransferase; FA - Fosfatase Alcalina.

Discussão

O uso de fitoterápicos amplia a possibilidade de recursos terapêuticos à população, muitas vezes, oferecendo com custos reduzidos quando comparados à indústria farmacêutica. Paulatinamente, esse recurso vem sendo introduzido no Brasil e ganhando credibilidade no mercado. Acredita-se que investimentos em pesquisas nessa área devem ser considerados, a fim de buscar novas tecnologias, com custo acessível à população e maior efetividade. Nessa perspectiva, a pomada Dermocosméticos JACBIO® já revelou em ensaio não clínico o seu potencial antibacteriano e cicatrizante, com ótimo efeito estimulante na maior produção de colágenos^(8,10).

As plantas medicinais podem ser utilizadas como cicatrizantes, no entanto precisam ser submetidas a estudos experimentais para comprovação. Destaca-se entre as plantas medicinais àquelas que apresentam efeito diretamente na cicatrização de feridas ou as que atuam por meio do seu potencial anti-inflamatório ou antimicrobiano. O uso precisa ser seguro, para isso diversos aspectos precisam ser investigados do ponto de vista químico, farmacológico e toxicológico⁽²²⁾.

O produto avaliado neste estudo tem como diferencial apresentar princípio ativo natural, estimular a maior produção de colágenos e contribuir para formação de cicatrizes com tecidos mais espessos. Trata-se de um produto oriundo de uma linha de produtos viáveis de baixo custo e ótimos resultados apresentados na fase pré-clínica, tendo como principal ativo o extrato fluido obtido das folhas de *Piptadenia gonoacantha*⁽⁹⁾.

Piptadenia gonoacantha (Mart.) J.F.Macbr. (Fabaceae), popularmente conhecida como Pau Jacaré, é uma árvore de rápido crescimento. Possui ampla ocorrência geográfica, sendo encontrada nos estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais, Brasília, Goiás e na região do Mato Grosso do Sul até Santa Catarina, principalmente na floresta pluvial da encosta atlântica. É uma espécie interessante para uso em reflorestamentos destinados a recuperação de áreas degradadas. O fato do insumo ativo ser retirado da natureza, de uma árvore com grande porte, amplamente distribuída na mata atlântica e de fácil proliferação, reduz os custos da formulação final⁽²³⁾.

Pesquisa realizada demonstrou, por meio de ensaio pré-clínico, uma maior regressão da área da ferida em camundongos (*Balb C*) tratados com formulações JACBIO®, quando comparada ao grupo de animais tratados com Sulfadiazina de prata, além de proporcionar uma redução no processo inflamatório, iniciando assim a fase proliferativa da cicatrização⁽¹⁰⁾.

Em outro estudo, foi avaliado a atividade antimicrobiana do extrato e formulações Dermocosméticos JACBIO® a base de *Piptadenia gonoacantha*, onde revelou halos de inibição frente a *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, tanto na pomada como nas formulações em gel, creme, bálsamo e sabonete líquido, podendo auxiliar em processos de cicatrização de feridas colonizadas. Ressalta-se, como característica importante da pomada, o fato de

sua natureza ser lipofílica, de tal modo que ao propiciar uma oclusão na derme, aumenta a hidratação no local e facilita a penetração do fármaco⁽⁸⁾.

Posteriormente a fase pré-clínica, para determinar o grau de segurança de substâncias em teste, é necessário estudos que busquem avaliar a toxicidade, para isso primeiramente deverá ser realizado em indivíduos sadios que responderão aos efeitos da molécula⁽²⁴⁾.

Os testes clínicos são desenvolvidos em quatro fases, sendo a primeira aplicada (fase I) em seres humanos sadios para avaliar a segurança e tolerância, por exemplo, a um determinado fármaco/medicamento antes de ser comercializado, a medida que os resultados gerados são positivos o estudo avança para fases subsequentes. A geração de novas tecnologias contribui para a resolução dos agravos da saúde e oferece algo inovador para o mercado. Destaca-se que todo ensaio clínico precisa seguir regulamentos bem definidos pela Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e Anvisa⁽¹²⁾.

Considerando que a primeira fase clínica a ser desenvolvida é com voluntários sadios, este estudo avaliou a possível natureza tóxica da pomada Dermocosméticos JACBIO[®] quando administrado em seres humanos. A avaliação desta possível toxicidade deu-se através da realização de parâmetros laboratoriais hematológicos, hepáticos, renais e metabólicos e a presença de eventos adversos.

Os participantes selecionados para os grupos intervenção e controle demonstravam uma homogeneidade quanto à caracterização, eliminando diversos parâmetros que poderiam causar divergências nos resultados.

É importante salientar que plantas medicinais podem desencadear reações adversas em decorrência de interações com alimentos ou outros medicamentos, pelos elementos da sua própria composição ou, ainda, por características individuais do paciente como idade, sexo, condições fisiológicas, entre outros⁽²⁵⁾.

Estudos com plantas fitoterápicas corroboram com esta pesquisa no que se refere aos eventos adversos, destacando o relato de cefaléia e falta do apetite⁽²⁶⁻²⁷⁾. Outros sintomas foram descritos, mas o número de voluntários acometidos em relação ao número total foi pequeno, além disso, foram episódios esporádicos, demonstrando assim que são reações reversíveis e de natureza leve. Surpreendentemente, o grupo placebo apresentou mais reações adversas do que o grupo intervenção.

No presente estudo, revelou-se que os indivíduos que utilizaram a pomada Dermocosméticos JACBIO[®] apresentaram uma diminuição no risco de desenvolver eventos adversos neurológicos, psiquiátricos e gastrointestinais quando comparados àqueles que utilizaram o placebo.

Lima (2013) revela que as principais reações adversas informadas por usuários de plantas medicinais são diarreia, hepatotoxicidade, alterações gastrointestinais, inibição da agregação plaquetária, dificuldade visual e excitabilidade neuronal⁽²⁸⁾, o que vai de encontro aos relatos obtidos dos voluntários que utilizaram a pomada Dermocosméticos JACBIO[®].

Destaca-se que a análise dos exames laboratoriais comparados no pré e pós tratamento não evidenciou significância estatística que revelasse toxicidade da pomada Dermocosméticos JACBIO[®] nos diversos órgãos e sistemas avaliados. As variações dos exames laboratoriais mostraram-se dentro da faixa de normalidade para cada parâmetro, e não apresentaram sinais de toxicidade.

Dos exames laboratoriais solicitados aos voluntários, aponta-se o hemograma como importante marcador de toxicidade, já que o sistema hematopoiético é sensível a atividades de agentes tóxicos, como substâncias com potencial mutagênico ou citotóxico⁽²⁹⁾. A interpretação dos parâmetros hematológicos mostrou que não houve alteração estatisticamente significativa para contagem de hemácias, hemoglobina e contagem total de plaquetas.

Considerando que muitas substâncias são biotransformadas no fígado, a função hepática foi avaliada a partir das dosagens de TGO/AST e TGP/ALT, além da fosfatase alcalina que, por ser encontrada predominantemente nas vias biliares, é um importante marcador da função hepática⁽³⁰⁾. Neste estudo, não foram encontrados valores alterados destas variáveis entre a avaliação por exames laboratoriais iniciais e após a finalização do tratamento, revelando uma ausência de hepatotoxicidade.

Os parâmetros leucócitos totais, neutrófilos, monócitos e ureia apresentaram uma diferença significativa entre o grupo Placebo e o grupo Dermocosméticos JACBIO[®], mas não revela uma alteração significativa nos exames laboratoriais do pré e pós tratamento dos voluntários que foram expostos ao extrato da *Piptadenia gonoacantha* contidos na formulação avaliada.

A presente formulação testada na etapa clínica I mostra-se segura, mas não garante ausência de reações adversas, principalmente os sintomas de baixa incidência que só é possível verificar em uma amostra maior.

Conclusão

Os dados obtidos neste estudo clínico de fase I permitem concluir que a aplicação da pomada *Piptadenia gonoacantha* em indivíduos sadios foi bem tolerada, não apresentando alterações clínicas, laboratoriais e nem reações adversas significantes. Os resultados sugerem a baixa toxicidade do produto e indicam que esta formulação fitoterápica pode ser utilizada pela população.

Destaca-se ainda que a escolha pela pomada Dermocosméticos JACBIO[®] reduz o risco de ocorrer eventos adversos gastrointestinais, neurológicos e psiquiátricos quando comparados ao grupo Placebo.

O estudo de Toxicologia mostrou que o Dermocosméticos JACBIO[®] é seguro, o que servirá de base para ensaios clínicos fase II, necessários para confirmação da eficácia clínica em humanos dos produtos, em pacientes portadores de lesões.

Referências

- 1 Machado MAB, Almeida SA, Sousa SRM, Wolf E, Almeida JA. Plantas medicinais, características e usos: um estudo no contexto da educação do campo. *Facit Business and Technology Journal*, 2017; 2 (1): 1-24. Available from: <http://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/179>
- 2 Souza DR, Rodrigues ECAMS. Plantas medicinais: indicação de raizeiros para o tratamento de feridas. *Rev. Bras. Promoç. Saúde*. 2016; 29 (2): 197-203. Available from: <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/4390>
- 3 Ferreira ET, Santos ES, Monteiro JS, Gomes MSM, Menezes RAO, Souza MJC. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. *Braz.J. Hea. Rev.* 2019; 2 (3): 1511-23. Available from: <http://www.brjd.com.br/index.php/BJHR/article/view/1383>

4 Brasil. Ministério da Saúde. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016. Available from:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf

5 World Health Organization (WHO). The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from:

<http://digicollection.org/hss/en/m/abstract/Js18063en/>

6 Ramalho MP, Santos SLF, Castro NM, Vasconcelos LMO, Morais ICO, Pessoa CV. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: revisão de literatura. Rev. Expr. Catól. Saúde. 2018; 3 (2): 64-70. Available from:

<https://www.researchgate.net/publication/329722838>

7 Marmitt DJ, Rempel C, Goettert MI, Silva AC. Plantas com potencial antibacteriano da relação nacional de plantas medicinais de interesse do sistema único de saúde: revisão sistemática. Rev. Saúde Públ. Santa Cat. 2015; 8 (2): 135-52. Available from:

<http://revista.saude.sc.gov.br/index.php/inicio/article/view/322/307>

8 Franco AJ. JACBIO®: Formulações Dermocosméticas e/ou Farmacêuticas à base de *Piptadenia gonoacantha* com atividade antimicrobiana e uso. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Universidade Federal de Viçosa; 2018.

9 Carvalho CA, Fernandes KM, Matta SLP, Silva MB, Oliveira LL et al. Evaluation of antiulcerogenic activity of aqueous extract of *brassicaoleracea* var. *capitata* (cabbage) on wistar rat gastric ulceration. Arq. gastroenterol. 2011; 48 (4): 276-82. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032011000400011

10 Ribeiro CGP. Validação de formulações JACBIO® a base de extratos de *Piptadenia gonoacantha* (Pau Jacaré) com atividade cicatrizante. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Universidade Federal de Viçosa; 2018.

11 Faustino MF, Nonato IA, Fausto GC, Pinto R, Valente FL, Carvalho LM et al. Anthelmintic potential and in vivo acute toxicity study of *Piptadenia gonoachanta* leaf aqueous extract. J App Pharm Sc. 2017; 7 (10):111-17. Available from:

<https://www.ejmanager.com/mnstemps/19/19-1495236155.pdf?t=1560296387>

12 Tenório M, Mello GA, Viana ALA. Políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e o lugar da pesquisa clínica. Ciênc. Saúde Colet. 2017; 22 (5): 1441-54. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v22n5/1413-8123-csc-22-05-1441.pdf>

13 Souza R. A saúde da população negra: uma questão de direito e equidade. Rev. Educ. Pop. 2005; 4: 94-102. Available from:

<http://www.seer.ufu.br/index.php/reveducpop/article/view/19919/10641>

14 Costa AM, Matozinhos ACS, Trigueiro OS, Cunha RCG, Moreira LR. Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. Enferm. rev. 2015;18 (1):58-74. Available from:

<http://periodicos.pucminas.br/index.php/enfermagemrevista/article/view/9378>

- 15 Osorio-de-Castro CGS, Esher A, Chaves GC. Pesquisa clínica. In: Rego S, Palácios M. Comitês de Ética em Pesquisa: Teoria e Prática. Rio de Janeiro (RJ): Fio Cruz; 2012.
- 16 Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. Fases de um estudo clínico. Acesso em: 28 de maio de 2019. Available from: http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=13&Itemid=36
- 17 Carvalho CA, inventor; Formulações Dermocosméticas e/ou Farmacêuticas à base de *Piptadenia gonoachanta* com atividade antimicrobiana e uso. BR patente 10 2018 000783 1. 2018.
- 18 Hochman B, Nahas FX, Filho RSO, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. Acta cir. bras. 2005; 20 (supl. 2):1-9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000800002
- 19 Agresti A. Categorical analysis. New York: John Wiley; 2002.
- 20 McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models. CRC press; 1989.
- 21 Fitzmaurice GM, Laird N, Ware JH. Applied longitudinal analysis. John Wiley & Sons; 2012.
- 22 Piriz MA, Roesse A, Lopes CV, Silva MM, Heck RM, Barbieri RL. Uso de plantas medicinais na cicatrização de feridas: implicações para a enfermagem. Rev enferm UERJ. 2015; 23(5): 674-9. Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/5624/0>
- 23 Almeida FS, Cortines E. Estrutura populacional e distribuição espacial de *Piptadenia gonoacantha* (Mart.) J.F. Macbr. Revista Floresta e Ambiente. 2008; 15 (2): 18-23. Available from: <http://www.floram.org/article/588e221ae710ab87018b465b>
- 24 Oliveira GG. Ensaios Clínicos: princípios e prática. Brasília (DF): Anvisa; 2006.
- 25 Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Rev. bras. farmacogn. 2010; 20(6): 992-1000. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000600027&script=sci_abstract&tlng=pt
- 26 Motta AA, Bianchi PG. Reações adversas a drogas. Rev Med. 2005; 84:10-17. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/59236/62252>
- 27 Paulo PTC, Diniz MFFM, Medeiros IA, Moraes LCSL, Andrade FB, Santos HB. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). Rev. bras. Farmacogn. 2009; 19(1A): 68-76. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n1a/15.pdf>
- 28 Lima LO. Farmacovigilância no Brasil: Panorama das notificações no âmbito da fitoterapia. Curitiba. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal do Paraná; 2013.
- 29 Lorenzi TF. Manual de Hematologia - Propedêutica e Clínica. 4 ed. Rio de Janeiro (RJ): Medsi; 2006.
- 30 Lima AO, Soares JB, Greco J. Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica. 8 ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2001.

Tabela A- Análise descritiva dos eventos adversos nos participantes do grupo JACBIO® pomada e Placebo, durante as quatro semanas de aplicação do produto, conforme protocolo experimental, 2019

Fonte		Placebo				Pomada					
		Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 4		
Anticolinérgicos	Boca seca	Não	12 - 85,71	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	12 - 85,71%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%	
		Sim	2 - 14,29	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	2 - 14,29%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%	
	Narina seca	Não	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	13 - 92,86%	
		Sim	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	1 - 7,14%	
	Perturbação visual ou borramento	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	
		Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	
	Prisão de Ventre	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	
		Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	
	Retenção da urina	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	
		Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	
	Gastrointestinais	Náuseas	Não	12 - 85,71%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%	13 - 92,86%
			Sim	2 - 14,29%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%	1 - 7,14%
Vômitos		Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%	14 - 100%	
		Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%	0 - 0%	
Falta de Apetite		Não	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%	14 - 100%	
		Sim	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%	0 - 0%	

	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%
Zumbidos	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%
Tonturas	Não	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	13 - 92,86%	14 - 100%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	1 - 7,14%	0 - 0%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%
Cefaleia	Não	13 - 92,86%	12 - 85,71%	11 - 78,57%	11 - 78,57%	13 - 92,86%	14 - 100%	13 - 92,86%	14 - 100%
	Sim	1 - 7,14%	2 - 14,29%	3 - 21,43%	3 - 21,43%	1 - 7,14%	0 - 0%	1 - 7,14%	0 - 0%
Eritema	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%
Pele seca	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%
Escama	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%
Ardor	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%
Dor	Não	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%	14 - 100%
	Sim	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%	0 - 0%

Fonte: Dados da pesquisa.

5 CONCLUSÕES GERAIS

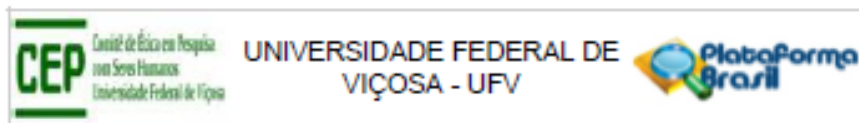
O uso de fitoterápicos amplia a possibilidade de recursos terapêuticos à população, muitas vezes, oferecendo com custos reduzidos quando comparados à indústria farmacêutica. Paulatinamente, esse recurso vem sendo introduzido no Brasil e ganhando credibilidade no mercado. Acredita-se que investimentos em pesquisas nessa área devem ser considerados, a fim de buscar novas tecnologias, com custo acessível à população e maior efetividade. Nessa perspectiva, a pomada Dermocosméticos Jacbio® já revelou em ensaio não clínico o seu potencial cicatrizante com ótimo efeito debridante e estimulante na maior produção de colágenos.

Os dados obtidos neste estudo clínico de fase I permitem concluir que a aplicação da pomada *Piptadenia gonoacantha* em indivíduos sadios foi bem tolerada, não apresentando alterações clínicas, laboratoriais e nem reações adversas significantes. Os resultados sugerem a baixa toxicidade do produto e indicam que esta formulação fitoterápica pode ser utilizada pela população.

Destaca-se ainda que a escolha pela pomada Dermocosméticos JACBIO® reduz o risco de ocorrer eventos adversos gastrointestinais, neurológicos e psiquiátricos quando comparados ao grupo Placebo.

O estudo de Toxicologia mostrou que o Dermocosméticos JACBIO® é seguro, o que servirá de base para ensaios clínicos fase II, necessários para confirmação da eficácia clínica em humanos dos produtos, em pacientes portadores de lesões.

ANEXO A - Aprovação do projeto pelo CEP – UFV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO, DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE E SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA DE DOIS PRODUTO PARA APLICAÇÃO NA PELE

Pesquisador: Camilo Amaro de Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85989318.5.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Medicina e Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

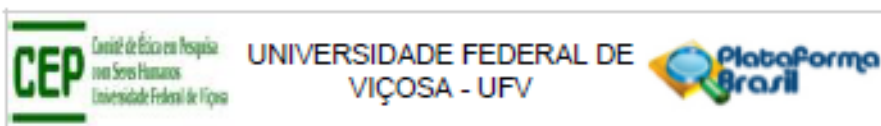
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.587.961

Apresentação do Projeto:

A presente proposta refere-se avaliação da toxicidade por meio de estudos de fase clínica I de duas formulações farmacêuticas (pomada e balsamo) a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha*, com atividade cicatrizante in vivo comprovada por meio de teste pré-clínicos em modelos animais: *Cavia cobaya*, nome vulgar "Porquinho da Índia", *Rattus norvegicus* linhagem Wistar, "Rato", *Oryctolagus cuniculus*, "Coelho" e avaliação da atividade cicatrizante em úlceras gástricas em rato Wistar, todos apresentado ótimos resultados. Objetivo: Realizar estudos de fase clínica I avaliando a toxicidade por meio de sinais clínicos das formulações (pomada e balsamo) a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha*, capitata em seres humanos saudáveis. Método: Trata-se de um estudo clínico de fase I com ensaio controlado paralelo, do tipo mascaramento duplo cego, amostra aleatorizada e técnica de randomização estratificada. O centro envolvido na pesquisa será a Universidade Federal de Viçosa (UFV), campus Viçosa, Departamento de Medicina e Enfermagem- DEM. Como se trata da avaliação de dois produtos (balsamo e pomada), o tamanho amostral corresponderá a 30 participantes nos grupos controle e 30 participantes em cada grupo intervenção, totalizando uma amostra de 120 indivíduos. Será aplicado pelo próprio participante a formulação (balsamo ou pomada) ou placebo correspondente em pele íntegra, no antebraço direito ou esquerdo. Essas aplicações serão diárias, por um período de 4 semanas no turno da noite e a remoção ocorrerá pela manhã com água e sabão. Após a

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
 Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
 UF: MG Município: VIÇOSA
 Telefone: (31)3699-2492 E-mail: cep@ufv.br



Contribuição do Pacient: 2.587.961

coleta, os dados obtidos por meio dos resultados laboratoriais e do questionário sobre efeitos adversos serão digitados, categorizados, codificados e analisados utilizando o programa Prisma®. Os dados serão analisados por meio de estatística descritiva (frequência, média, mediana e desvio padrão) utilizando programa Statistical Package for Science for Windows (SPSS). A pesquisa será desenvolvida respeitando os aspectos éticos, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Realizar estudos de fase clínica I avaliando a toxicidade por meio de sinais clínicos das formulações (pomada e balsamo) a base de extratos das folhas de *Piptadenia gonoacantha capitata* em seres humanos saudáveis

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

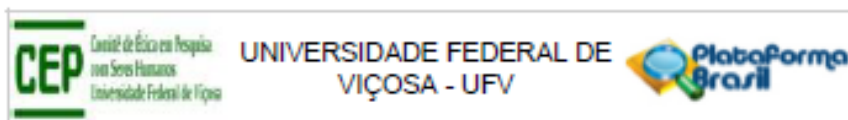
Riscos: Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em relação à coleta de sangue do participante, como o sangramento excessivo após a coleta. Para evitar que ocorram sangramentos será realizado compressão excessiva do local onde será coletado o sangue. Outro risco envolvido são as possíveis reações adversas com a aplicação do produto na pele, como vermelhidão, "rash" cutâneo (manchas na pele), irritação, coceira e inchaço no local de aplicação. Caso você apresente uma dessas reações, ela(s) deverá(ão) ser comunicada(s) aos pesquisadores e a utilização tópica do produto deverá ser interrompida. Será oferecido atendimento médico e intervenções sem nenhum custo. Destaca-se ainda o risco do participante não compreender o questionário que será aplicado, onde será perguntado sobre as possíveis reações do tratamento. Para minimizar esse risco, o pesquisador esclarecerá todas as dúvidas sobre as perguntas que constam no questionário.

Benefícios: No que diz respeito aos benefícios, os achados da pesquisa poderão propiciar inovação na área da saúde, utilizando tecnologias e insumos nacionais, cuja produção poderá ser realizada inteiramente no país. Assim, é possível ampliar as possibilidades de recursos terapêuticos de baixo custo destinado a população para o tratamento de processos infecciosos e inflamatórios cutâneos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo clínico de fase I com ensaio controlado paralelo, do tipo mascaramento duplo cego, amostra aleatorizada e técnica de randomização estratificada. É importante destacar

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
 Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
 UF: MG Município: VIÇOSA
 Telefone: (31)3899-2422 E-mail: cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.507.901

que pesquisas conduzidas com esse delineamento são consideradas padrão ouro na produção de evidências clínicas (OSORIO-DE-CASTRO, ESHER, CHAVES, 2012). No ensaio clínico controlado paralelo dois grupos de indivíduos, para cada tratamento (balsamo ou pomada) serão avaliados. O "grupo teste ou intervenção" receberá a intervenção de interesse, onde será aplicado na pele íntegra a formulação "teste" (balsamo ou pomada), enquanto o outro, chamado de "controle", receberá o placebo. Considerando uma amostra aleatorizada, os participantes são alocados nos grupos de forma aleatória, ou seja, ao acaso, garantindo que essa escolha não sofra a interferência direta dos pesquisadores e possíveis benefícios a alguns participantes, seguindo as recomendações de Hochman e outros (2005) e OsoriodoCastro, Esher e Chaves (2012). No mascaramento do tipo duplo cego os integrantes da equipe da pesquisa, as pessoas que interagem com os pacientes e os próprios participantes não reconhecem a que grupo pertence, se ao grupo teste ou ao grupo controle. Nota-se que estar consciente de qual grupo faz pertencimento, induz tanto os investigadores como os participantes a superestimar ou subestimar os efeitos do tratamento (HOCHMAN et al., 2005; OSORIO-DE-CASTRO, ESHER e CHAVES, 2012). Nesse sentido, buscando pela fidelidade dos resultados, optou-se neste estudo realizar o mascaramento duplo cego. Nessa perspectiva, somente uma pessoa da equipe não irá lidar com o participante e não estará envolvido na análise dos resultados e terá ciência da composição de cada grupo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão de acordo com a legislação vigente, assim como o cronograma e TCLE devidamente claros e concisos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

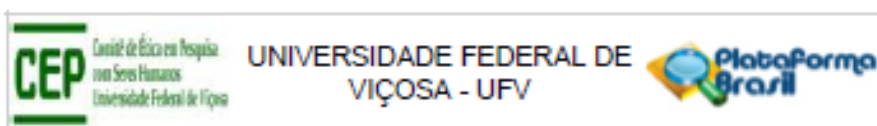
Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
 Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
 UF: MG Município: VIÇOSA
 Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.587.961

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1097665.pdf	20/03/2018 21:41:39		Acelto
Outros	protocoloexperimental.pdf	20/03/2018 21:39:14	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodeanuencia.pdf	20/03/2018 21:27:00	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/03/2018 21:24:59	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto
Orçamento	orcamento.pdf	20/03/2018 21:24:40	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto
Cronograma	cronograma.pdf	20/03/2018 21:21:51	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPLATAFORMA.pdf	20/03/2018 21:21:28	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto
Folha de Rosto	foihaderosto.pdf	20/03/2018 21:19:51	Camilo Amaro de Carvalho	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Neecessita Aprovação da CONEP:

Não

VICOSA, 09 de Abril de 2018

Assinado por:
HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-000
UF: MG Município: VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

ANEXO B - Comprovante de submissão do artigo

Enfermeria Global Tarefas 0 Português (Portugal) Ver Portal luandyjf

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Submissões

Minha Fila Arquivos Ajuda

Minhas Designações Pesquisar Nova Submissão

376981 LUCIANO CORTES PAIVA, Karen Vieira da Silva, Carlos Eduardo Soares Gazzine... DERMOCOSMÉTICO NATURAL A BASE DE Piptadenia gonoacantha: UM ENSAIO CL... Submissão

1 de 1 submissões

Platform & workflow by OJS/ PKP

Enfermeria Global Tarefas 0 Português (Portugal) Ver Portal luandyjf

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Submissões

Biblioteca Submissão Ver Metadados

DERMOCOSMÉTICO NATURAL A BASE DE Piptadenia gonoacantha: UM ENSAIO CLÍNICO
LUCIANO CORTES PAIVA, Karen Vieira da Silva, Carlos Eduardo Soares Gazzinelli C...

Submissão Revisão Edição de cópia Produção

Ficheiros Submissão Pesquisar

1285861-2	ARTIGO submissão 13_06_2019.docx (2)	14 June, 2019	Texto Artigo
1285881-1	luandyjf, aprovação_cep.pdf	14 June, 2019	Outro
1285891-2	anexo_reações.docx (2)	14 June, 2019	Resultados Pesquisa
1285901-1	PROTOCOLO_experimental.docx	14 June, 2019	Instrumentos Pesquisa

Download Todos Ficheiros