



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

LUCIANA KELLY XIMENES DOS SANTOS

ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DA TINTURA DE JALAPA NA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

FORTALEZA

2009

LUCIANA KELLY XIMENES DOS SANTOS

ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DA TINTURA DE JALAPA NA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Co-Orientador: Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru

FORTALEZA

2009

S236e Santos, Luciana Kelly Ximenes dos
Estudo de toxicologia clínica da Tintura de Jalapa na constipação
intestinal/ Luciana Kelly Ximenes dos Santos. – Fortaleza, 2009.
150f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce, 2009.

1. Constipação Intestinal. 2. Jalapa. 3. Ensaio clínico. 4.
Medicamentos fitoterápicos. 5. Toxicologia. I. Moraes, Maria
Elisabete Amaral de (orient.) II. Título

CDD: 616.3428

LUCIANA KELLY XIMENES DOS SANTOS
ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DA TINTURA DE JALAPA NA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Aprovado em: ____/ ____/ 2009

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Danielle Silveira Macêdo
Universidade Federal do Ceará

Este trabalho é dedicado a Deus que esteve ao meu lado todo o tempo permitindo que eu concluísse esta pesquisa e dando-me forças para seguir em frente.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a **Deus** por permitir que eu concluísse este trabalho.

Aos meus pais, **Lúcia** e **Valdir** por estarem presentes em todos os momentos de minha vida, sempre me incentivando a fazer o que fosse o melhor para mim, e por seu amor e dedicação ao longo desta caminhada.

Aos meus irmãos, **Ana Paula**, **Carlos Manuel** e **João Paulo**, pela paciência e compreensão e por disponibilizarem o computador sempre que necessitei para escrever este trabalho.

À **Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, minha orientadora, pela aprendizagem e por proporcionar a conclusão deste trabalho.

Ao **Dr. Francisco Vagnaldo Fechine** pela orientação, ajuda e paciência em todos os momentos deste trabalho.

À **Dra. Wanda Santos de Andrade** pela ajuda, simpatia e incentivo nos momentos em que mais necessitei de uma palavra amiga e à **Dra. Jonaína Costa de Oliveira** por seu carinho e disponibilidade em ajudar na conclusão deste trabalho.

Ao **Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra** por sua paciência e por sempre me receber com muito carinho.

À colega **Gilmara** pela ajuda e compreensão em todas as etapas desta pesquisa, principalmente por sua ajuda na coleta de dados deste trabalho.

À bolsista **Gabriela Justa** pela grande ajuda na realização deste trabalho e a todos os demais bolsistas, **Hugo**, **Maria Paula** e **Sawana** pela disponibilidade e ajuda.

Aos **voluntários** sem os quais esta pesquisa não poderia ser realizada.

Aos colegas da Unidade de Farmacologia Clínica, **Ismênia, Demétrius, Andrea, Joelma** e à Gerente da Qualidade **Ana Leite** pelo companheirismo.

Às Secretárias **Fábia, Flávia e Aura** pela ajuda e paciência, em especial a **Maria Teresa** pelas palavras de incentivo e carinho e por sua imensurável ajuda.

Aos Funcionários da Unidade de Farmacologia Clínica, **Dona Bia, Sr. Dantas, Sr. Francisco, Raimundo, Paulo, Evanir e Dalva** pelo carinho.

Aos **Professores** da Pós-Graduação em Farmacologia pelo aprendizado.

Às amigas, **Maria do Carmo e Charliane** por sua amizade, cumplicidade, compreensão, pelos bons momentos juntas, pela descontração no horário de almoço e principalmente pelo apoio em todos os momentos.

Às amigas de graduação, sempre presentes, **Ana Márcia e Priscila** e às amigas **Andréia Régia e Ângela Caldas** por sua amizade e pelas palavras de incentivo.

Aos colegas de pós-graduação, **Juliana, Edith, Emiliano, Nayrton, Brinnel, Daniel e Ítalo**, pelo companheirismo e pelos bons momentos juntos.

Ao **Ambulatório de Coloproctologia** do Hospital Universitário Walter Cantídio (**HUWC**) da Universidade Federal do Ceará, por dar seguimento ao atendimento dos pacientes com quadro de constipação intestinal grave e que eram encaminhados neste estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), Instituto Claude Bernard (**InCB**), **FINEP, MS, FUNCAP, CNPq**, pelo apoio financeiro.

Epígrafe

*Quem planta flores, planta beleza e
perfumes para alguns dias.*

*Quem planta árvores, planta sombra
e frutos por anos, talvez séculos.*

*Mas quem planta ideias verdadeiras,
planta para a eternidade.*

(Autor desconhecido)

Resumo

RESUMO

A Tintura de Jalapa é um fitoterápico extraído da planta *Operculina alata* (Ham) Urban conhecida popularmente como aguardente alemã e de uso bastante extenso pela população. Este fitoterápico tem ações laxativas e purgativas e pertence à família Convolvulaceae composta de 51 gêneros com ampla distribuição em regiões tropicais e subtropicais. É uma planta de uso bastante antigo no nordeste do Brasil. Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança clínica do extrato hidroalcoólico de *Operculina alata* em voluntários com quadro de constipação intestinal funcional. O ensaio clínico consistiu de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 76 voluntários. Foram administrados 15 mL da Tintura de Jalapa uma vez ao dia, durante sete dias consecutivos. Os voluntários foram divididos em dois grupos, Jalapa e Placebo (com 38 voluntários cada). Os voluntários só foram incluídos no estudo após avaliação clínica e laboratorial e se após esta fossem considerados saudáveis. A avaliação laboratorial incluiu análise hematológica, hepática e bioquímica. Os exames laboratoriais foram realizados nos períodos de pré e pós-estudo. Para a análise estatística foram realizadas comparações nos dois grupos em cada fase do estudo (análise intergrupo) como também dentro de um mesmo grupo nas duas fases do estudo (análise intragrupo). Na análise intergrupos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em qualquer fase do estudo, nem na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significativas entre os períodos. Alguns eventos adversos foram observados em 13 (34,21%) voluntários do grupo teste e 14 (36,84%) voluntários no grupo do placebo. Foram relatados eventos adversos como tonturas, dor abdominal, cefaléia, pirose, dor no peito, erupções cutâneas, sonolência, astenia, febre, obstrução nasal, náusea e dor epigástrica. Este estudo mostrou que o fitoterápico, Tintura de Jalapa foi bem tolerado pelos voluntários. A avaliação clínica e os exames laboratoriais não evidenciaram sinais de toxicidade. Alguns eventos adversos foram observados com o uso da tintura de Jalapa, e classificados como possível, provável e não atribuído ao medicamento. Quanto ao grau de severidade os eventos adversos foram considerados de intensidade leve.

Palavras-chave: Constipação intestinal, Jalapa, Ensaio clínico, Medicamentos Fitoterápicos, Toxicologia.

Abstract

ABSTRACT

The Tincture Jalapa is a phytotherapeutic extracted from plant *Operculina alata* (Ham) Urban; know popularly as Aguardente Alemã® and extensively used by the population. This phytotherapeutic has laxative and purgative properties and belongs to the family of Convolvulaceae composed of 51 genders, with wide distribution in tropical and subtropical regions. It is ancient plant use in folk medicine in the Northeast of Brazil. This study aimed to evaluate the clinical safety of the acute use of hydroalcoholic extract of *Operculina alata* in patients with functional constipation. The clinical trial consisted in a randomized study, double blind, placebo-controlled, with 76 volunteers, who were administered an oral dose of 15 mL of tincture Jalapa for one time a day for seven consecutive days. The volunteers were divided into two groups, Jalapa and placebo (with 38 volunteers each). The volunteers were included only if considered healthy, after clinical examination and exams complementary preceding the study. The laboratory evaluation included hematological analysis, and liver biochemistry. The assessment was made during the run-in period and post-study. Comparisons were made between the two groups in each phase of the study (intergroup analysis) as well as between the two phases in the same group (intragroup analysis). In the intergroup analysis, no statistically significant differences were found between the two groups at any stage of the study, nor in the intragroup analysis, there statistically significant differences between the periods. Some adverse events were observed in 13 (34.21%) volunteers in the test group and 14 (36.84%) volunteers in the placebo group. Adverse events were found as dizziness, abdominal pain, headache, heartburn, chest pain, rash, drowsiness, asthenia, fever, nasal obstruction, nausea, epigastric pain. This study showed that this phytotherapeutic was well tolerated by volunteers. The clinical and laboratorial exams didn't evidenced toxicity signs. Some adverse events were observed with the use of the tincture of Jalapa, and classified as possible, probable and not be attributed to the phytomedicine. Regarding the degree of severity adverse events were of mild intensity.

Keywords: Constipation, Jalapa, Clinical trial, Phytotherapeutic drugs, Toxicology.

Listas

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| FIGURA 1a | <i>Operculina alata</i> | 49 |
| FIGURA 1b | <i>Operculina macrocarpa</i> | 49 |
| FIGURA 2 | Disposição dos voluntários ao longo do estudo | 70 |
| FIGURA 3 | Massa corporal, em kg, mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa..... | 72 |
| FIGURA 4 | Valores do Hematócrito mensurados no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 74 |
| FIGURA 5 | Contagem de hemácias realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 75 |
| FIGURA 6 | Concentração de hemoglobina mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 76 |
| FIGURA 7 | Contagem de leucócitos realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 77 |
| FIGURA 8 | Quantificação de neutrófilos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 78 |
| FIGURA 9 | Quantificação de linfócitos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 79 |
| FIGURA 10 | Quantificação de monócitos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 80 |
| FIGURA 11 | Quantificação de eosinófilos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 82 |
| FIGURA 12 | Quantificação de basófilos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 83 |
| FIGURA 13 | Contagem de plaquetas realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 84 |
| FIGURA 14 | Concentração sanguínea de TGO mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa .. | 85 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| FIGURA 15 | Concentração sanguínea de TGP mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa .. | 86 |
| FIGURA 16 | Concentração sanguínea de bilirrubina total (BT) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 88 |
| FIGURA 17 | Concentração sanguínea de bilirrubina direta (BD) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 89 |
| FIGURA 18 | Concentração sanguínea de bilirrubina indireta (BI) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 90 |
| FIGURA 19 | Concentração sanguínea de fosfatase alcalina (FA) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 91 |
| FIGURA 20 | Concentração sanguínea de gama glutamil-transferase (GGT) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 92 |
| FIGURA 21 | Concentração sangüínea de albumina mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa .. | 93 |
| FIGURA 22 | Concentração sanguínea de creatinina mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa | 95 |
| FIGURA 23 | Concentração sanguínea de sódio mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa .. | 96 |
| FIGURA 24 | Concentração sanguínea de potássio mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa .. | 97 |
| FIGURA 25 | Concentração sanguínea de glicose mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa .. | 98 |
| FIGURA 26 | Evolução temporal da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos Placebo e Jalapa | 100 |
| FIGURA 27 | Evolução temporal da pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos Placebo e Jalapa | 101 |
| FIGURA 28 | Evolução temporal da pressão arterial média (PAM) nos grupos Placebo e Jalapa | 102 |
| FIGURA 29 | Evolução temporal da frequência cardíaca (FC) nos grupos Placebo e Jalapa | 103 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|----------|--|----|
| QUADRO 1 | Composição da formulação da Tintura de Jalapa produzida pelo Laboratório Sobral dos produtos teste (Jalapa) e placebo..... | 58 |
| QUADRO 2 | Etapas do protocolo clínico para avaliação da toxicologia clínica da tintura de jalapa | 65 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Características dos pacientes dos grupos placebo e Jalapa que participaram do estudo..... | 71 |
| 2 | Valores da média e desvio padrão da massa corporal referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 72 |
| 3 | Valores da média e desvio padrão do hematócrito referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 73 |
| 4 | Valores da média e desvio padrão do número de hemácias referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 75 |
| 5 | Valores da média e desvio padrão da concentração de hemoglobina referente às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 76 |
| 6 | Valores da média e desvio padrão do número de leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 77 |
| 7 | Valores da média e desvio padrão do número relativo de neutrófilos referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 78 |
| 8 | Valores da média e desvio padrão do número relativo de linfócitos referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 79 |
| 9 | Valores da média e desvio padrão do número relativo de monócitos referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 80 |
| 10 | Valores da mediana e intervalo interquartil do número relativo de eosinófilos referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 81 |
| 11 | Valores da mediana e intervalo interquartil do número relativo de basófilos referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 82 |
| 12 | Valores da média e desvio padrão do número de plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo..... | 83 |

| | | |
|----|--|----|
| 13 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de TGO referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 85 |
| 14 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de TGP referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 86 |
| 15 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de BT referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 87 |
| 16 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de BD referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 89 |
| 17 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de BI referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 90 |
| 18 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de FA referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 91 |
| 19 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de GGT referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 92 |
| 20 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de albumina referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 93 |
| 21 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de creatinina referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)..... | 94 |
| 22 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de sódio referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 95 |
| 23 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de potássio referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 96 |
| 24 | Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de glicose referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo..... | 98 |

| | | |
|----|--|-----|
| 25 | Eventos adversos relatados pelos voluntários dos grupos Placebo e Jalapa..... | 104 |
| 26 | Ocorrência de algum evento adverso entre os voluntários dos grupos Placebo e Jalapa..... | 105 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------------|--|
| 5- HT ₄ | 5- Hidroxitriptamina |
| AST | Aspartato Transaminase |
| ALP | Fosfatase Alcalina |
| ALT | Alanina Aminotransferase |
| ANOVA | Análise de variância |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BD | Bilirrubina direta |
| β-HCG | Fração beta do hormônio gonadotrofina coriônica humana |
| BI | Bilirrubina indireta |
| BT | Bilirrubina total |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CONEP | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| CRF | Formulário de Relato de Caso |
| ECG | Eletrocardiograma |
| FA | Fosfatase alcalina |
| FC | Frequência cardíaca |
| Gama GT | Gama glutamil-transferase |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| K ⁺ | Íon Potássio |
| Kg | Quilograma |
| mg | Miligrama |
| mL | Mililitro |
| MS | Ministério da Saúde |

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| Na ⁺ | Íon Sódio |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PA | Pressão arterial |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAM | Pressão arterial media |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PASS | Power Analysis and Sample Size |
| RAM | Reação Adversa a Medicamentos |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TGO | Transaminase Glutâmico Oxalacética |
| TGP | Transaminase Glutâmico Pirúvica |
| UFC | Universidade Federal do Ceará |
| UNIFAC | Unidade de Farmacologia Clínica |
| WHO | World Health Organization |

Sumário

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 28 |
| 1.1 Fitoterápicos | 28 |
| 1.1.1 Breve histórico..... | 28 |
| 1.1.2 Fitoterápicos no Brasil | 30 |
| 1.1.3 Segurança no uso dos medicamentos fitoterápicos | 32 |
| 1.2 Considerações sobre ensaios clínicos | 34 |
| 1.3 Estudos de toxicidade | 36 |
| 1.4 Considerações sobre eventos adversos | 38 |
| 1.5 Constipação intestinal | 41 |
| 1.5.1 Definição | 41 |
| 1.5.2 Diagnóstico | 42 |
| 1.5.3 Etiologia | 43 |
| 1.6 Tratamento da constipação intestinal | 44 |
| 1.6.1 Educação alimentar e tratamento farmacológico | 44 |
| 1.6.2 Tratamento cirúrgico | 48 |
| 1.7 Jalapa | 48 |
| 1.8 Relevância do estudo e justificativa | 51 |
| 2 OBJETIVOS | 54 |
| 2.1 Objetivo geral | 54 |
| 2.2 Objetivos específicos | 54 |
| 3 PROTOCOLO DE ESTUDO | 56 |
| 3.1 Tipo de estudo | 56 |
| 3.2 Local da pesquisa | 56 |
| 3.3 Aspectos éticos | 56 |
| 3.4 Fitoterápico em estudo | 57 |
| 3.5 Seleção dos voluntários | 58 |
| 3.5.1 Recrutamento dos voluntários | 58 |
| 3.5.2 Critérios de inclusão do estudo | 58 |
| 3.5.3 Critérios de exclusão do estudo | 58 |
| 3.5.4 Critérios de retirada do estudo | 60 |

| | |
|---|-----|
| 3.6 Delineamento do estudo | 61 |
| 3.6.1 Pré-tratamento | 62 |
| 3.6.2 Randomização | 62 |
| 3.6.3 Tratamento | 63 |
| 3.6.4 Pós-tratamento ou pós-estudo | 64 |
| 3.6.5 Encerramento | 65 |
| 3.7 Medicamentos de uso restrito | 66 |
| 3.8 Pesquisa de eventos adversos | 66 |
| 3.9 Análise estatística | 67 |
| 4 RESULTADOS | 69 |
| 4.1 Amostra estudada | 69 |
| 4.2 Exames laboratoriais | 72 |
| 4.2.1 Análise da função hematológica | 73 |
| 4.2.2 Análise da função hepática | 84 |
| 4.2.3 Análise da função renal | 94 |
| 4.2.4 Análise da função metabólica | 97 |
| 4.3 Controle dos sinais vitais | 98 |
| 4.3.1 Pressão arterial sistólica (PAS) | 99 |
| 4.3.2 Pressão arterial diastólica (PAD) | 100 |
| 4.3.3 Pressão arterial média (PAM) | 101 |
| 4.3.4 Frequência de pulso | 102 |
| 4.4 Eventos adversos | 103 |
| 5 DISCUSSÃO | 107 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 117 |
| 7 CONCLUSÃO | 119 |
| REFERÊNCIAS | 121 |
| APÊNDICES | 130 |
| ANEXOS | 164 |

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fitoterápicos

1.1.1 Breve histórico

A história dos fitoterápicos é bastante antiga, pois desde o início dos tempos o homem procurou alguma forma de curar suas enfermidades. Há registros de até 3.700 a.C. quando os egípcios utilizavam as plantas para fim medicinal. Entretanto seu uso tornou-se bastante popular através dos curandeiros que foram os primeiros a utilizar as plantas como medicamento para curar as diversas doenças da época (PHILLIPS; GENTRY, 1993).

Os curandeiros desenvolveram um papel de extrema importância nas civilizações antigas. Os povos da época acreditavam que o curandeiro era o responsável pela saúde de sua comunidade e creditavam a ele todo o saber a respeito da cura das doenças. Este personagem detinha consigo o conhecimento popular acerca da cura das doenças através de uma série de substâncias secretas que eram guardadas com zelo e eram transmitidas de geração em geração (SIMON, 2001).

O uso das plantas medicinais pelos povos antigos também está bastante relacionado com seu culto aos deuses. Muitas vezes a sua utilização estava atribuída a uma intervenção divina e era comum as pessoas utilizarem as plantas para fazer rituais religiosos (GOFF, 1997).

Uma das referências mais antigas do uso das plantas medicinais está registrada na obra chinesa Pen Ts'ao ("A Grande Fitoterapia"), de Shen Nung, que remota de 2.800 a.C. Nesta obra foram catalogadas 365 ervas medicinais e venenos que eram usados através da inspiração divina de Pan Ku, o deus da criação. Isto reforça a relação do uso das plantas medicinais com a adoração aos deuses (ELDIN; DUNFORD, 2001; VALE, 2002).

No antigo Egito, os médicos acreditavam que as doenças eram o resultado de causas naturais e para isso tratavam diversas enfermidades através de plantas medicinais. Há registros de cerca de 1.500 a.C. no Papiro de Ebers, onde foram mencionadas cerca de 700 drogas diferentes, incluindo extratos de plantas,

metais como chumbo e cobre, e até mesmo venenos de diversas espécies de animais (ALMEIDA, 1993).

Na Grécia antiga as plantas e seu valor terapêutico ou tóxico eram bastante conhecidos. Os gregos costumavam cultivar plantas medicinais em seus jardins e hortas. Hipócrates (460-377 a.C.), denominado o “Pai da Medicina”, reuniu em sua obra *Corpus Hipocratiun* conhecimentos médicos de seu tempo, indicando para cada enfermidade o remédio vegetal e o tratamento adequado. As plantas com propriedades medicinais eram prioridades nas suas prescrições (MARTINS *et al.*, 2000).

Ainda na Grécia, dados mais recentes do início da era cristã destacam o trabalho de Discórides, um médico grego que catalogou mais de 600 plantas usadas para fins medicinais em sua obra “De Matéria Médica”, sendo muitos dos nomes por ele apresentados usados ainda hoje. Esta obra foi de extrema importância e é tida como a principal referência ocidental para o uso das plantas medicinais até o Renascimento (LORENZI; MATOS, 2002).

Em Roma, Galeno por volta de 161-180 d.C. era considerado o médico dos gladiadores em Alexandria e desenvolveu a ciência da preparação dos medicamentos, sendo considerado o “Pai das ciências farmacêuticas” e suas preparações são atualmente conhecidas como galênicas (MARGOTTA, 1998).

A utilidade das plantas medicinais é tão antiga na história das civilizações que até mesmo na bíblia podemos encontrar registros de sua utilização. Tanto no antigo como no novo testamento; há muitas referências de plantas curativas ou seus derivados como, o aloés, o benjoim, a mirra, e vários outros (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

A arte da cura através das plantas medicinais recebeu um grande impulso através da utilização das mesmas pelos chamados alquimistas, tendo destaque na época o médico Suíço Philipus Aureolus Theophrastus Bombastus Von Hohenheim, conhecido como Paracelsus. Ele formulou uma teoria na qual afirmava que a cor, o odor, o sabor e a forma das plantas estavam relacionados com suas propriedades terapêuticas. Paracelsus lançou a base da medicina natural e foi um dos principais responsáveis pelo avanço da terapêutica (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

A partir do século XIX ocorreu o desenvolvimento da química, e com isso a fitoterapia teve um grande avanço científico, pois através da química os cientistas

passaram a analisar, identificar e separar os princípios ativos das plantas iniciando assim a pesquisa por suas bases terapêuticas.

Com o desenvolvimento da Indústria química, os medicamentos passaram a ser sintetizados e isso com certeza foi um grande salto na medicina para o tratamento das doenças. Isso contribuiu significativamente para o aumento da sobrevivência das pessoas que passaram a utilizar essas medicações, e à medida que essa tecnologia foi crescendo os médicos passaram a adotar os medicamentos sintéticos para o tratamento de seus pacientes e passaram a desconsiderar o papel importante da fitoterapia como tratamento.

A falta de comprovação científica da eficácia das plantas como tratamento das doenças, além da falta de controle químico, físico-químico, farmacológico e toxicológico dos produtos vegetais impulsionou ainda mais o crescimento pela preferência dos produtos sintéticos, tanto pelos médicos quanto pela população (RATES, 2001).

Por volta da década de 60 houve certo declínio no uso de medicamentos a base de plantas, por se acreditar que não havia mais princípios ativos para serem isolados; entretanto a partir da década de 80, com o avanço das pesquisas científicas e o surgimento de novas tecnologias, foi possível o isolamento de novas substâncias ressurgindo o interesse pela pesquisa de novos princípios ativos de extratos vegetais (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

Atualmente a utilização dos fitoterápicos vem crescendo bastante e estima-se que 60% dos fármacos antitumorais que já estão sendo comercializados ou que estão em fase de pesquisa clínica sejam originados de plantas (SHU, 1998).

Devido à popularidade das plantas medicinais, a grande maioria da população acredita que por se tratar de uma medicação natural, esta não trará nenhum malefício para seu organismo. Isso causa grande preocupação por parte do governo e vários países na Europa estão intensificando os esforços para unificar uma legislação referente ao uso dos medicamentos fitoterápicos.

1.1.2 Fitoterápicos no Brasil

No Brasil a história dos fitoterápicos recebeu a influência de diversas culturas entre elas, a cultura africana, a indígena e a européia. Havia uma grande necessidade do uso de plantas medicinais por parte da população a fim de que estas pudessem curar inúmeras doenças, sendo esta prática repassada através de gerações (LORENZI; MATOS, 2002).

Com a revolução industrial o uso dos fitoterápicos teve seu consumo diminuído e passou a ser substituído por medicamentos sintéticos de mais fácil uso com promessa de cura mais rápida (GRAMS, 1999). Ainda assim a crença popular é muito forte, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, e isto faz com que as pessoas troquem os medicamentos industrializados por plantas medicinais, pois estas além de ser uma tradição antiga apresentam também um baixo custo, permitindo fácil consumo por parte da população de baixa renda.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) aproximadamente 80% da população mundial faz uso de plantas medicinais e estima-se que este mercado movimentava por ano cerca de US\$ 22 bilhões. No Brasil este comércio chega a 5% do mercado total de medicamentos, sendo um consumo de mais de US\$ 400 milhões anualmente (PINTO *et al.*, 2002). Isso nos mostra como o consumo de fitoterápicos e também a sua comercialização vem aumentando consideravelmente.

Diante do crescimento do mercado de fitoterápicos e do seu grande consumo pela população de baixa renda, o consumo dos chamados “produtos naturais” passou a ser motivo de preocupação por parte do governo. Com isso o Estado brasileiro instituiu a portaria nº. 22/1967 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e resolução RDC nº. 17/2000 que classifica os fitoterápicos como medicamentos (BRASIL, 2000).

De acordo com a legislação brasileira um fitoterápico é todo medicamento obtido através do uso exclusivo de matérias-primas vegetais, onde há um registro do conhecimento da sua eficácia e de seu uso medicinal, assim como uma certificação da sua qualidade (BRASIL, 2004).

No Brasil o órgão responsável pela regulamentação do uso de fitoterápicos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que tem como papel proteger a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços através do registro adequado dos medicamentos (BRASIL, 1999). Para certificar a qualidade dos medicamentos estes são avaliados através de etapas que

incluem avaliação quanto à segurança, eficácia e qualidade antes que estes cheguem ao consumo da população.

A regulamentação dos medicamentos fitoterápicos que atualmente está em vigor é a RDC 48/2004 que determina aspectos essenciais ao registro, como a identificação botânica, padrão de qualidade e identidade, e provas de eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas (BRASIL 2004). Informações sobre o registro dos fitoterápicos no Brasil podem ser obtidas através do próprio site da ANVISA e isto permite à população e aos profissionais de saúde a consulta detalhada do registro desses medicamentos (CARVALHO *et al.*, 2008).

Essa preocupação por parte do Estado reside no fato da crença popular de que tudo que é natural não faz mal à saúde, e isto leva ao uso indiscriminado de fitoterápicos pela população, principalmente da população com nível de instrução mais baixo. No entanto, sabemos que muitas plantas medicinais apresentam substâncias tóxicas que podem trazer danos para o organismo.

A partir daí torna-se necessário o estudo adequado das plantas medicinais através de pesquisas experimentais e ensaios clínicos onde será identificada a qualidade do medicamento fitoterápico e, além disso, avaliar se este apresenta alguma substância que possa gerar toxicidade ao organismo bem como reações adversas.

1.1.3 Segurança no uso dos medicamentos fitoterápicos

Não podemos esquecer que os fitoterápicos com propriedades medicinais são considerados medicamentos, e como todo medicamento o seu uso sem os conhecimentos adequados de suas propriedades químicas e de seus possíveis eventos adversos podem gerar agravos para o organismo humano. Assim como todas as formas de automedicação, os fitoterápicos representam um risco potencial para a saúde do ser humano (D'ARCY, 1993).

Grande parte da população acredita que o uso tradicional de uma planta através de gerações estabelece sua segurança, no entanto esta afirmativa não é verdadeira. Muitas plantas podem ter desenvolvido formas sutis de toxicidade e até mesmo formas mais graves como carcinogenicidade, mutagenicidade e

hepatotoxicidade e isto pode não ter sido detectado pelas gerações anteriores (VASCONCELOS, 2004).

Para se avaliar a eficácia clínica de um fitoterápico bem como sua toxicidade são necessários estudos científicos e estes devem ser realizados através das seguintes etapas: etapa botânica (identificação do material), etapa farmacêutica (preparo e forma de administração do medicamento), ensaios biológicos pré-clínicos (estudos em animais) e etapa clínica (dividida em quatro fases e realizada em seres humanos).

Durante a etapa botânica ocorre uma identificação do material a ser estudado. É nesta etapa que se verifica a espécie da planta, bem como seu genoma e suas características morfológicas externas.

A etapa farmacêutica está relacionada com o preparo e a forma de administração do fitomedicamento. Esta etapa também envolve a caracterização físico-química da molécula.

Os ensaios biológicos pré-clínicos são estudos realizados em animais. Esta etapa visa conhecer a farmacologia do fármaco para dar segurança e início aos estudos em seres humanos (GUZZO, 2004). É nesta etapa que é avaliada a eficácia, toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento em animais.

A etapa clínica é realizada em seres humanos após a aprovação do medicamento nas etapas anteriores e tem por objetivo caracterizar a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia terapêutica, segurança e reações adversas relacionadas ao fármaco.

1.2 Considerações sobre ensaios clínicos

A etapa clínica de um estudo de eficácia e toxicidade de um fitoterápico visa estabelecer a segurança do fitomedicamento em curto prazo e estabelece a dose máxima que pode ser tolerada em humanos sem gerar eventos adversos significativos e toxicidade para o organismo (SPILKER; SCHOENFELDER, 1990).

Esta etapa é conhecida como ensaio clínico e visa testar rigorosamente uma nova droga ou um novo produto médico em seres humanos (GUZZO, 2004). Em um ensaio clínico o agente terapêutico que é recebido por cada participante é controlado pelo investigador. Os sujeitos do estudo são alocados em dois grupos diferentes: grupo experimental ou grupo controle. O grupo experimental faz uso do fármaco sob teste e o grupo controle faz uso de um fármaco de referência ou de um placebo.

Quanto à investigação, os ensaios clínicos podem ser classificados em estudos unicêntricos e multicêntricos. Os estudos unicêntricos são realizados em apenas um local como hospital ou complexo hospitalar, é coordenado por um único investigador ou por uma equipe de investigação. Os ensaios multicêntricos são realizados sob a coordenação de vários investigadores em centros independentes que realizam a mesma investigação, com um único protocolo de pesquisa.

Em relação à metodologia, os ensaios clínicos podem ser divididos em controlados e não controlados. Os ensaios clínicos controlados têm a vantagem de serem acompanhados por um medicamento placebo, isto diminui o número de erros em relação ao fármaco em estudo.

Os ensaios clínicos controlados podem ser divididos ainda em estudos abertos, simples cegos, duplo cego e triplo cegos. Nos estudos abertos, tanto o participante quanto o observador sabem o tipo de tratamento ou intervenção ao qual estão submetidos. Nos estudos simples cegos o participante do estudo desconhece o grupo ao qual foi alocado. Os estudos duplos cegos são caracterizados por desconhecimento da medicação ao qual o participante está sendo submetido tanto por parte do observador quanto do participante. Neste tipo de estudo é necessário uma maior organização e preparação de formas farmacêuticas idênticas para o fármaco em estudo e a referência ou placebo (GUZZO, 2004). Os ensaios clínicos

do tipo triplo cego são estudos no qual o participante, o observador e o investigador desconhecem o medicamento que está sendo administrado.

Os ensaios clínicos podem ser classificados quanto à alocação de tratamento em ensaios clínicos randomizados e não randomizados. Os estudos randomizados utilizam métodos de aleatorização ou randomização, onde são utilizadas tabelas de números aleatórios. Nos ensaios clínicos não randomizados a alocação do participante em um dos grupos de estudo é realizada através de um método sistemático ou por decisão do investigador ou do próprio participante (GRADY; CUMMINGS; HULLEY, 2008).

Quanto à finalidade o ensaio clínico pode ser dividido em quatro fases. Os estudos de fase I devem ser realizados em voluntários sadios e em alguns casos em pacientes. Esta etapa visa testar a segurança do medicamento e em alguns estudos pode-se constatar a eficácia terapêutica do fitoterápico, quando este é testado em pacientes (MATOREN, 1994; BAGULEY; KERR, 2002). Geralmente os estudos de fase I necessitam de 20 a 50 voluntários para que ocorra o ensaio clínico (GRANDY; JOUBERT, 1997).

Os estudos de fase II têm o objetivo de avaliar a eficácia terapêutica do fitoterápico, é também nesta fase da pesquisa que se pode avaliar qual a dosagem seria adequada para determinada patologia (GLENNY; NELMES, 1996).

Nos estudos de fase III o fitoterápico é testado em comparação com outros medicamentos, esta fase permite a identificação de novas informações a cerca dos eventos adversos ocasionados pelo uso do medicamento. Estes estudos envolvem um grande número de pacientes e permitem que o medicamento seja registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (POCOCK, 1987).

Por fim a fase IV da etapa clínica é realizada após o medicamento ser comercializado, nesta etapa é obtido novas informações sobre o medicamento, que trazem características em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do fitoterápico. É nesta fase que podemos encontrar indicações terapêuticas adicionais em relação ao medicamento testado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

A partir do exposto vimos que a segurança clínica de um fitoterápico deve ser o principal critério na escolha de um medicamento natural. Todas as etapas para o registro de um fitoterápico devem ser seguidas criteriosamente e de forma adequada a fim de que o fitoterápico seja considerado seguro e de qualidade para uso em humanos.

1.3 Estudos de toxicidade

A toxicidade pode ser definida como a capacidade de uma substância química produzir um efeito nocivo quando interage com um organismo vivo, essa toxicidade depende da dose e/ou do sistema biológico de cada um.

As reações tóxicas são aquelas não relacionadas aos efeitos esperados dos medicamentos, mas sim com a presença de grupos ou substâncias tóxicas. Os efeitos adversos são efeitos indesejados, mas que possuem alguma relação com o mecanismo de ação do medicamento (ALVES, 2004).

Toda substância segundo a toxicologia pode ser considerada um agente tóxico, dependendo das condições de exposição, como por exemplo, a dose administrada, o tempo de uso e as vias de administração. Todas as substâncias podem ser usadas de forma segura desde que as condições de exposição sejam mantidas abaixo dos níveis de tolerância (OGA, 1996).

Devido ao grande uso das plantas medicinais, diversos laboratórios têm mostrado interesse em estudar as substâncias químicas contidas nestas plantas. Pois estas podem ser úteis como medicamentos ou mesmo serem utilizadas como protótipos para obtenção de novos fármacos (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

Porém devido à ausência de legislação específica grande parte dos fitoterápicos encontrados e comercializados livremente no Brasil não possui status de medicamento; a partir da Portaria 116/SVS de 08 de agosto de 1996 da Secretaria de Vigilância Sanitária houve uma normatização para os estudos de toxicidade dos produtos fitoterápicos (BRASIL, 1996a). Segundo esta portaria os protocolos clínicos destes estudos deveriam seguir as determinações da Resolução 196/96 do conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996b).

Os estudos toxicológicos clínicos avaliarão se determinados fitoterápicos são considerados seguros para uso pela população. Para que o fitoterápico seja considerado seguro é necessário o mesmo passar por todo um protocolo de estudos que envolvem desde estudos pré-clínicos, análises químicas até ensaios clínicos que comprovem sua segurança e eficácia (WHO, 1998).

Os estudos pré-clínicos são realizados em animais de laboratório. Nestes estudos são determinados a DL50 e a DE50. A DL50 é definida como a dose considerada letal no animal em estudo. Essa fórmula é calculada para se avaliar

qual dose é capaz de provocar a morte em 50% dos animais. Já a DE50 é calculada para avaliação da dose considerada eficaz em 50% da população da amostra. A relação entre DL50 e DE50 é chamada de “índice terapêutico” e pretende indicar a margem de segurança no uso de um fármaco (RANG *et al.*, 2004).

Após o estudo pré-clínico, os estudos de toxicologia podem ser realizados em seres humanos, esta é a etapa clínica. O ensaio de toxicologia clínica trata-se de um estudo aberto, podendo ser ou não randomizado, com 20 a 26 voluntários de ambos os sexos, e com idade variando de 18 a 50 anos. Geralmente os voluntários fazem uso da medicação estudada de 07 a 28 dias ininterruptos dependendo da indicação terapêutica (MEITNERT, 1986).

Os estudos de toxicologia clínica de um fitoterápico visam estabelecer o seu grau de segurança, tratando-se, portanto de um estudo de Fase I. Este tipo de estudo deve seguir a regulamentação específica vigente no país além das demais normas do Conselho Nacional de Saúde (CNS), a Resolução 196/96, que regulamenta a pesquisa com seres humanos. Esta Resolução é baseada na declaração de Helsinque e nas diretrizes internacionais sobre pesquisas no que se refere aos princípios éticos, científicos e técnicos (BRASIL, 1996b).

De acordo com a Resolução nº. 196/96 e nº. 251/97 - ambas ainda em vigor-RDC nº. 48 de 16 de março de 2004, da ANVISA e a Portaria 116/96 da Secretaria de Vigilância Sanitária (ainda em vigor), um estudo toxicológico deve seguir um protocolo com parâmetros o mais próximo possível dos usados na prática clínica. A metodologia deve abranger entre outros critérios: a seleção de no mínimo 14 voluntários saudáveis; técnicas de administração dos fármacos: as doses devem variar entre 50 e 200% da usada popularmente; critérios éticos envolvidos; avaliação dos eventos adversos que possam ocorrer no decorrer do estudo (BRASIL, 2004).

O projeto de pesquisa bem como o termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa e este deve estar devidamente registrado na Comissão nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE) - CNS/MS.

1.4 Considerações sobre eventos adversos

Durante um estudo de toxicidade clínica de um fármaco, além das alterações laboratoriais que podem ocorrer com o uso do medicamento, também deve ser realizado uma pesquisa para eventos adversos, que podem surgir durante o estudo clínico.

Um evento adverso é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrada alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um evento adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames e sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada ou não à terapia (WHO, 2002).

Portanto, um evento adverso é um sinal desfavorável ou não intencionado que incluem achados anormais de exames laboratoriais e sintoma ou doença temporária com o uso de um produto medicinal, o qual pode ter relação ou não com o produto estudado (ICH, 1994).

Uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM), segundo a OMS, é uma reação nociva, não desejada que ocorre após a administração de um fármaco em doses normais ou seja dose terapêutica, tanto na profilaxia, no diagnóstico, no tratamento de uma doença ou na modificação de uma condição.

Existem diversas classificações para as reações adversas. A OMS classifica as reações adversas em seis categorias descritas a seguir:

- ✓ Certa: evento clínico incluindo provas de laboratório anormais, com uma seqüência temporal plausível a respeito da administração do medicamento e que não pode ser explicado por patologia concomitante ou outros medicamentos. O evento deve desaparecer após a suspensão do medicamento. Com uma re-administração do medicamento ocorre o ressurgimento do evento adverso.
- ✓ Provável: este evento inclui provas de laboratório anormais, com uma seqüência temporal plausível a respeito da administração do

medicamento e que não pode ser explicado por patologia concomitante ou outros medicamentos. Após a suspensão do fármaco segue uma resposta clínica razoável e não se requer uma re-administração do fármaco para confirmar esta definição.

- ✓ Possível: inclui provas de laboratório anormais, com uma seqüência temporal razoável em relação à administração do medicamento, o qual pode ser explicado por enfermidades concomitantes ou outros medicamentos. A informação da suspensão não está disponível ou está pouco clara.
- ✓ Improvável: evento clínico incluindo provas de laboratório anormais, com uma sequência temporal a respeito da administração do medicamento que se faz improvável e que outros medicamentos ou patologias basais podem também ter explicações plausíveis para o evento.
- ✓ Condicional: evento com provas de laboratório anormais, notificado como uma reação adversa, mas para uma avaliação adequada são essenciais outros dados adicionais que estão pendentes.
- ✓ Inclassificável: notificação que sugere uma reação adversa, mas que não pode ser julgada devido à informação insuficiente ou contraditória, que não pode ser complementada ou verificada.

A classificação da OMS é bem detalhada e é bastante utilizada, porem visa mais a situações de tratamentos prolongados e não inclui estudos prévios em literaturas científicas como critério de avaliação sobre o evento a ser estudado (GUZZO, 2004).

Sendo assim, a classificação proposta por Guzzo (2004) permite uma definição mais adequada para eventos adversos em ensaios clínicos em que todos os critérios para cada atribuição possam se relacionar com as características do estudo, e classifica o evento adverso em:

Evento adverso atribuído: ocorre quando existem informações científicas prévias sobre o evento, provas com evidências objetivas (exames

laboratoriais e sinais vitais) e subjetivas (clínicas); o evento apareceu com seqüência temporal após a administração do medicamento; não há fatores alternativos que possam ter causado o evento adverso; houve melhora clínica após a retirada do fármaco ou após a administração de um antagonista; o voluntário já apresentou a mesma reação em uso anterior do medicamento ou com o uso de fármacos do mesmo grupo farmacológico; e caso a reação reapareça com nova administração do medicamento.

Evento adverso provável: quando existem informações científicas prévias sobre o evento; provas com evidências objetivas ou subjetivas; o evento apareceu com seqüência temporal após a administração do medicamento; não há fatores alternativos que possam ter causado o evento adverso; houve melhora clínica após a retirada do medicamento ou pela administração de um antagonista; o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e a reação não reapareceu quando se administrou novamente o medicamento.

Evento adverso possível: existem informações científicas prévias sobre o evento; provas com evidências objetivas ou subjetivas; o evento apareceu com seqüência temporal após administração do medicamento, entretanto há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; não há melhora clínica após a retirada do medicamento ou pela administração de um antagonista; o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e a reação não reapareceu quando se administrou novamente o medicamento.

Evento adverso não atribuído: não existem informações científicas prévias sobre o evento; não há provas com evidências objetivas ou subjetivas, o evento apareceu com seqüência temporal improvável após a administração do medicamento; há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; não há melhora clínica após a retirada do medicamento ou pela administração de um antagonista; o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e a reação não reapareceu quando se administrou novamente o medicamento.

Os eventos adversos podem ainda ser classificados de acordo com o seu grau de seriedade. Esta classificação é sugerida pela OMS e divide os eventos adversos em: **leves**, que são reações de pequena importância clínica e de curta duração sendo facilmente toleradas; **moderados**, reações desagradáveis que podem alterar as atividades usuais do voluntário; **severos**, se impossibilitarem as atividades cotidianas do indivíduo e, **letais**, caso contribuam direta ou indiretamente para a morte do paciente.

1.5 Constipação intestinal

1.5.1 Definição

A constipação é um termo usado para definir a não freqüência das evacuações ou a irregularidade da defecação, sendo os maus hábitos alimentares sua principal causa, e pode ainda ser ocasionada por diversos fatores como, algumas medicações, distúrbios retais, condições metabólicas, neurológicas e neuromusculares. A constipação intestinal não deve ser entendida isoladamente como uma doença e sim como um sinal ou sintoma de uma doença, uma manifestação de que algo não está bem em nosso organismo (MISZPUTEN, 2002).

A constipação intestinal pode ter causas primárias ou secundárias. A primeira refere-se àquela ocasionada por certas situações que em determinado momento podem gerar sintomas de constipação, é o caso da ingesta alimentar inadequada, sedentarismo, gravidez, viagens.

Já a constipação secundária é ocasionada por alguma doença, ou mesmo uma iatrogenia ou por problemas psicossociais, como exemplo temos, doenças do cólon, neurológicas e endócrinas, medicamentos e problemas psiquiátricos.

Excluindo-se as causas endócrinas e metabólicas a constipação crônica pode ser classificada em: constipação intestinal simples ou funcional, caracterizada por trânsito intestinal normal; constipação de trânsito intestinal lento, onde estão incluídas as anormalidades fisiológicas associadas às disfunções autonômicas; e a constipação devido a distúrbios defecatórios em que estão agrupadas as discinesias

da defecação como, por exemplo, as de caráter neuropático (SANTOS JÚNIOR, 2005).

A constipação intestinal simples ou funcional ou primária está limitada a fatores etiológicos como, problemas culturais, dietéticos e à sistemática regulação do exercício da função defecatória (SANTOS JÚNIOR, 2005). A constipação intestinal funcional é a forma mais simples e mais comum de constipação intestinal ocorrendo em 60% dos adultos constipados e variando de 20 a 30% na população infantil (LEMBO; CAMILLERI, 2003).

1.5.2 Diagnóstico

O diagnóstico comumente é feito através da história do paciente e do exame físico, geralmente o paciente refere dor abdominal, apetite diminuído, dor de cabeça, fadiga, sensação de esvaziamento incompleto ao evacuar, força ao evacuar e eliminação de pequenos volumes de fezes duras e secas. Sendo sua principal queixa, uma diminuição na frequência das evacuações (SWEENEY, 1997; SOFFER, 1999).

A grande maioria da população acredita que para apresentar uma evacuação normal é necessário o indivíduo evacuar todos os dias, sabemos, porém que a atividade intestinal apresenta uma grande variação e pode ocorrer 3 vezes por dia ou até mesmo 3 vezes por semana (MISZPUTEN, 2002; FREITAS; TACLA, 2006).

Para o diagnóstico de constipação intestinal devemos levar em consideração não apenas a quantidade de evacuações apresentadas por dia ou semana, mas também a qualidade destas evacuações. Dessa forma o paciente deve ser considerado constipado quando apresenta pelo menos duas das seguintes queixas, com duração de no mínimo 12 semanas: menos de 03 evacuações por semana, fezes endurecidas ou sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações, dificuldade para evacuar em pelo menos 25% das evacuações, necessidade de manobras manuais para facilitar a evacuação, ausência de fezes amolecidas, critérios insuficientes para diagnóstico de síndrome do cólon irritável (AMBROGINI; MISZPUTEN, 2002; FREITAS; TACLA, 2006).

Para que a constipação seja considerada como causa primária o diagnóstico deve excluir causas orgânicas como é o caso da constipação secundária e deve ser baseado nos critérios citados acima, que são conhecidos como “critérios de Roma II” (PEPIN; LADABAUM, 2002).

1.5.3 Etiologia

Existem vários fatores epidemiológicos de risco para o desenvolvimento de constipação intestinal funcional como: idade, sexo feminino, baixo nível socioeconômico, baixo consumo de fibras na dieta e estilo de vida, principalmente nos países desenvolvidos devido ao ritmo de vida estressante das grandes cidades.

Trata-se de uma situação bastante comum no sexo feminino, chegando a ocorrer três vezes mais do que no sexo masculino. É mais característica na população de baixa renda, e isso pode estar associado a uma alimentação pobre em fibras e rica em carboidratos, como o arroz e o feijão (RODRIGUEZ; SÁ; MORAES FILHO, 2008).

A modificação dos hábitos alimentares gerada pela tecnologia tem introduzido o consumo de alimentos refinados desprovidos de fibras vegetais, contidas em maior quantidade nas cascas das frutas e legumes. Por esse motivo, existe nos países desenvolvidos uma alta incidência de doenças que eram pouco freqüentes no passado, como a constipação intestinal (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000).

Além da deficiência de fibras na alimentação, a baixa ingestão de líquidos também está relacionada com a constipação. Cerca de 8 litros de água são absorvidos pelo intestino delgado por dia, qualquer perturbação que reduza a absorção intestinal sobrecarrega o cólon e pode gerar uma absorção excessiva de água, isso pode gerar a formação de fezes ressecadas e endurecidas (SANTOS JÚNIOR, 2003).

Diversas patologias também podem levar à constipação intestinal como, distúrbios metabólicos ou endócrinos; distúrbios neurológicos como a doença de Parkinson, lesões medulares e esclerose múltipla. Estas doenças alteram o peristaltismo intestinal muitas vezes gerando atonia da musculatura lisa intestinal.

Outras doenças como lesões na estrutura do intestino devido a tumores ou fissuras anais, e até mesmo fatores idiopáticos que não tem uma causa específica podem gerar constipação no indivíduo (POHL; TUTUIAN; FRIED, 2008).

Vários medicamentos agem como constipantes, entre estes estão os antidepressivos, tranquilizantes, analgésicos, antiespasmódicos, suplementos alimentares como cálcio e ferro e antiácidos contendo hidróxido de alumínio (SANTOS JÚNIOR, 2003). Inclusive os próprios laxantes quando usados cronicamente, pois podem lesar as estruturas nervosas do cólon gerando dificuldade no peristaltismo intestinal (SANTOS JÚNIOR, 2003; FREITAS; TACLA, 2006).

A fisiopatologia da constipação ainda não é bem definida, acredita-se que esteja relacionada com uma das três funções do cólon: o transporte mucoso, que está intimamente envolvido na facilitação da movimentação do conteúdo do cólon; a atividade mioelétrica, onde ocorre uma ação combinada de mistura da massa do reto e ações propulsivas; ou processos de defecação (SMELTZER; BARE, 2002).

Para que a pessoa tenha vontade de defecar está envolvida uma série de eventos fisiológicos, geralmente inicia com uma distensão retal, o que leva a uma estimulação dos esfíncteres e aumento da pressão intra-abdominal. Este aumento da pressão intra-abdominal gera uma força propulsora que ajuda na expulsão do bolo fecal (SMELTZER; BARE, 2002).

A presença de constipação está associada também à falta de resíduos dentro do colón o que pode ser ocasionado pela alimentação pobre em fibras. A Perda da sensibilidade dos órgãos que desencadeiam os mecanismos da defecação também é um dos fatores que geram constipação, e isso pode ser devido a certas situações como uma cirurgia abdominal, por exemplo. Obstrução mecânica gerada por massa fecal endurecida ou até mesmo massas tumorais além de outros fatores como ansiedade e estresse podem gerar sintomas de constipação (DANTAS, 2004).

1.6 Tratamento da constipação intestinal

1.6.1 Educação alimentar e tratamento farmacológico

O tratamento da constipação simples consiste principalmente na educação alimentar do paciente através do aumento do consumo de fibras na alimentação e uma maior ingestão de líquidos. Normalmente recomenda-se uma ingestão de 20 a 30g de fibras ao dia para a facilitação dos hábitos intestinais, além de uma maior ingestão de líquidos, cerca de 1,5 litro ao dia (LEMBO; CAMILLERI, 2003; LOPES; VICTORIA, 2008).

Entretanto, em alguns casos, como na constipação crônica ou em idosos, onde a atonia ou diminuição do tônus muscular prejudica o peristaltismo do cólon, se faz necessário o uso de laxantes (SMELTZER; BARE, 2002).

Existem disponíveis no mercado medicamentos que combinam ações laxativas, sendo mais comum a combinação de fibras vegetais e substâncias levemente irritantes ou secretoras, com indicação principal nos quadros em que existe hipotonia colônica evidente, como em idosos (BRANDÃO, 2004).

Um aumento na ingestão de fibras deve ser incentivado ao paciente constipado, estas podem ser adquiridas através de alimentos ricos em fibras ou mesmo através de produtos medicinais naturais como o psílio, plantago e as fibras sintéticas como a policarbofila (MELLO; WANNMACHER, 1998; FREITAS; TACLA, 2006).

As fibras são conhecidas também como incrementadores do bolo fecal sendo capazes de reter água e aumentando o volume e peso fecal, dessa forma diminuem a consistência, estimulam a motilidade intestinal e facilitam a evacuação (MELLO; WANNMACHER, 1998; RODRIGUEZ; SÁ; MORAES FILHO, 2008).

Além das fibras alimentares e sintéticas é também utilizada como tratamento coadjuvante, a reeducação dos hábitos evacuatórios e a prática de exercícios físicos. Seria adequado que a pessoa estabelecesse um horário fixo para evacuar, isto ajudaria no restabelecimento de uma resposta satisfatória ao reflexo gastrocólico (SWEENEY, 1997; SOFFER, 1999).

Outra forma de tratamento para a constipação seria através do uso de substâncias oleosas também conhecidas como emolientes fecais. O óleo mineral é um produto bastante conhecido deste grupo. Esses agentes não são digeridos no trato gastrintestinal, lubrificam a parede intestinal e diminuem a absorção de água facilitando o desprendimento das fezes. (JAFRI; PASRICHA, 2005; FREITAS; TACLA, 2006). Uma desvantagem desse grupo é sua alta lipossolubilidade, o que

dificulta a absorção de drogas lipossolúveis e até mesmo de algumas vitaminas (ABRAMS, 2006).

Os laxantes são substâncias que aceleram a defecação. Exerce importante impacto na transferência de água e eletrólitos da mucosa do intestino delgado e grosso, frequentemente amolecendo as fezes e estimulando defecações. Podem apresentar diversas classificações baseadas nos seus mecanismos de ação: formadores de volume, osmóticos, estimulantes, lubrificantes, e outros como óleos lubrificantes e associações.

Os agentes osmóticos são substâncias amplamente usadas na constipação intestinal, eles apresentam uma propriedade bastante interessante de “sequestrar” a água para a mucosa do cólon e luz intestinal por osmose, e isso fluidifica as fezes facilitando sua expulsão. Seu mecanismo de ação pode ocorrer através dos seguintes fatores: produção de mediadores inflamatórios e óxido nítrico, isso leva a uma considerável estimulação da mucosa do cólon, aumentando a secreção intestinal e sua motilidade. O óxido nítrico está envolvido na inibição das contrações do cólon causando um efeito relaxante. (JAFRI; PASRICHA, 2005; ABRAMS, 2006).

Os laxantes irritantes ou estimulantes aumentam a motilidade do intestino através da estimulação do plexo de Auerbach, por essa razão estes fármacos não devem ser usados durante muito tempo, pois podem lesar as terminações nervosas intestinais. Como agentes mais conhecidos deste grupo de laxantes irritantes podemos citar os componentes antraquinônicos semelhantes aos da Sena, Áloe e Dantron (SCHAEFER; CHESKIN, 1998; MISZPUTEN, 2002).

Outros agentes que também fazem parte desse grupo são os derivados do difenilmetano como a fenolftaleína e o bisacodil, e uma característica de sua ação seria a estimulação da produção de prostaglandinas e AMP cíclico que inibe a absorção de água e promove o peristaltismo intestinal (SCHILLER, 2004; ABRAMS, 2006).

Os agentes procinéticos apesar de não serem comumente utilizados não devem deixar de ser considerados como forma de tratamento. Dentre os disponíveis no Brasil temos a Cisaprida que é um potente estimulador da atividade intestinal associada à hipomotilidade colônica, utilizado para casos de constipação crônica. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da ativação dos receptores de serotonina 5-HT₄ responsável pelo aumento da motilidade e secreção de água no intestino. No

entanto seu uso está restrito e em desuso devido seus diversos efeitos colaterais, entre eles, arritmias cardíacas (MELLO; WANNMACHER, 1998; JAFRI; PASRICHA, 2005; POHL; TUTUIAN; FRIED, 2008).

A Prucaloprida faz parte de uma nova classe de drogas que são conhecidas como benzofurancarboximidás, atuando como agonista completo dos receptores 5-HT₄ (FREITAS; TACLA, 2006). Um amplo estudo realizado com a Plucaloprida nas dosagens de 2 e 4 mg administrada por via oral durante 12 semanas, mostrou que esta droga foi bastante eficaz na população estudada quando comparada ao placebo (QUIGLEY *et al.*, 2009). Entretanto este fármaco é bastante similar a Cisaprida, sendo provável que esta droga não seja comercializada.

O Tegaserod também vem sendo utilizado de forma eficaz no tratamento da constipação intestinal crônica. Esta droga age como agonista parcial dos receptores 5-HT₄, sua estrutura química é capaz de mimetizar as ações da serotonina, porém esta droga não atravessa a barreira hematoencefálica, limitando a sua atividade ao sistema nervoso periférico (FREITAS; TACLA, 2006). Um estudo realizado na China mostrou que o Tegaserod aumentou consideravelmente o número de evacuações, com melhora dos sintomas de constipação e diminuição da necessidade do uso de laxantes quando comparado com o placebo (CHAN, *et al.*, 2007).

Novas drogas vêm surgindo a cada dia para tratar a constipação crônica, uma delas que está sendo estudada recentemente, é o Lubiprostone. Trata-se de um ácido graxo essencial cujo alvo é o trato gastrintestinal, esse medicamento age como um ativador seletivo do canal de cloreto aumentando a secreção hídrica intestinal. Isto faz com que as fezes fiquem mais fluidas facilitando o trânsito intestinal e a passagem das fezes (MCKEAGE; PLOSKER; SIDDIQUI, 2006; LANG, 2008). Porém essa droga apresentou efeitos adversos consideráveis como, náuseas, vômitos, dor abdominal e cefaléia (ORR, 2006).

A partir do exposto podemos observar uma crescente procura por tratamentos que tragam um benefício rápido, mas que não causem tantos efeitos colaterais. Com isso vem crescendo o uso de medicamentos “naturais”, que para a população não causam danos à saúde e possuem menos efeitos adversos.

1.6.2 Tratamento cirúrgico

Em alguns casos os pacientes não conseguem melhora da constipação intestinal com modificações na dieta e uso de laxativos, sendo necessária uma opção cirúrgica. A cirurgia só é recomendada nos casos de constipação intestinal crônica severa, em pacientes submetidos a uma evolução fisiológica e investigação clínica completa, em que se tenha confirmado e documentado o quadro de inércia colônica (CÉSAR *et al.*, 2008).

As cirurgias mais comuns são a colectomia segmentar ou subtotal com anastomose íleo sigmóide e a colectomia total com íleo-reto anastomoses. Neste tipo de cirurgia faz-se uma retirada total ou de parte do cólon intestinal onde se encontra o bolo fecal e em seguida faz-se uma anastomose (ligação), entre o íleo e o sigmóide, ou entre o íleo e o reto. Isso vai depender da extensão do problema (BACELLAR *et al.*, 2001).

1.7 Jalapa

Trata-se de uma planta que pertence à família das Convolvulaceae composta de 51 gêneros e com ampla distribuição em regiões tropicais e subtropicais. É conhecida popularmente por batata de purga, planta de uso muito antigo na medicina popular nordestina. Seu nome oficial é jalapa brasileira (MATOS, 2000).

A Jalapa é encontrada em regiões compreendidas entre Antilhas e Brasil, além de regiões temperadas dos Andes Mexicanos, em regiões lamacentas e de solo profundo (LIMA *et al.*, 2006). No Brasil é encontrada em diversos estados recebendo sinonímias populares, dentre as mais citadas estão: batata-de-purga, xalapa, jalapa-de-São Paulo, purga-do-Amaro Leite e jalapa do Brasil (CRUZ, 1980).

Apresenta duas espécies principais, ambas trepadeiras de raízes tuberosas e que recebem o mesmo nome popular de jalapa brasileira. Uma espécie mais comum nos terrenos argilosos produz flores amarelas e é conhecida como *Operculina alata* (FIGURA 1A), a outra, mais frequente nos terrenos arenosos, tem

flor branca, conhecida por *Operculina macrocarpa* (FIGURA 1B). Seus frutos quando secos parecem flores feitas de madeira muito fina e têm, ao centro, uma cápsula translúcida onde se alojam até quatro sementes negras aveludadas (MATOS, 2000).



(A)

(B)

Figura 1 – Espécies de Convolvulaceae: (A) *Operculina alata* Ham. Urban (Disponível em: <http://flickr.com/photos/12589168@N002747425034>) e (B) *Operculina macrocarpa* L. Urban (Disponível em: <http://flickr.com/photos/mariasg/1549797797>).

A tintura de Jalapa conhecida popularmente como aguardente alemã pode ser fabricada através do uso das duas espécies, *Operculina alata* e *Operculina macrocarpa* ou uma associação dessas espécies. A tintura de Jalapa foi introduzida na terapêutica por Cadet de Gassicourt após o retorno de incursões efetuadas em Moravia e Baviera (1809) na Alemanha, hoje pertencente à República Checa, daí o nome de Aguardente Alemã (eau-de-vie-allemande) (GONÇALVES, 2003).

A parte da batata usada como medicinal é o tubérculo, isto é, uma grande cônica onde se encontra a resina, seu princípio ativo. Esta batata fornece, além da resina, fécula ou polvilho de cor parda clara conhecida pelo povo sob a denominação de goma-de-batata. Esse pó encontra largo uso na medicina popular e sua reputação tem alcance nacional, especialmente quanto aos tratamentos caseiros de doenças de pele, impetigo, reumatismo, furunculose, bronquite, asma e problemas de dentição em crianças (MATOS, 2000).

Análises fitoquímicas realizadas do tubérculo da jalapa mostram a presença de saponinas, amido, sistosterina-glicosídeo, fistosterina, mucilagem,

manitol, ácido palmítico, málico e caféico além de substâncias oleosas, odorantes e resinosas (GONÇALVES *et al.*, 2007).

A batata de purga, ou jalapa brasileira, é empregada como laxante. Suas preparações farmacêuticas são o pó, a resina e a tintura, obtidos a partir da droga seca, que é comercializada como aparas-de-batata (MATOS, 2000). Além de sua ação purgativa a jalapa brasileira vem sendo usada, embora sem comprovação científica, no tratamento de estados congestivos e inflamatórios do aparelho respiratório, na amenorréia e nas lesões cerebrais de causas diversas (CRUZ, 1980).

Acredita-se que as resinas glicosídicas contidas nas espécies de Convolvuláceas especialmente em suas raízes estejam associadas às suas propriedades purgantes (PEREDA-MIRANDA; BAH, 2003).

A Jalapa exerce sua ação purgativa no intestino delgado aumentando o peristaltismo e facilitando a evacuação, podendo ser classificada como laxante drástico. Esta ação estaria associada à resina que está presente em seu tubérculo. A resina apresenta em sua constituição, glicosídeos, os quais na presença da bile hidrolisam-se em açúcar e glicona liberando um ácido graxo livre correspondente. Este ácido irrita a mucosa intestinal aumentando o peristaltismo e facilitando a evacuação (TESKE; TRENTINI, 1997).

Estudos pré-clínicos comprovaram a ação laxativa em camundongos no teste da motilidade intestinal utilizando extratos hidroetanólicos e preparações com o pó da planta, comprovando a ação farmacológica no modelo adotado, entretanto não se sabe ao certo o mecanismo de ação exato da jalapa, sendo necessários estudos adicionais (MICHELIN; SALGADO, 2004).

A grande utilização da Jalapa levou a inclusão na primeira e segunda edição da Farmacopéia brasileira (BRANDÃO *et al.*, 2008). Segundo Matos (2000), as doses empregadas para a obtenção de efeito purgativo em adultos são 2g ou uma colher de café quando se apresentar na forma de pó; 10cc ou uma colher de sopa na tintura; e 0,5g ou meia colherinha de café para a resina.

Doses maiores que as indicadas, especialmente da resina, podem causar grave intoxicação. Seu uso é contra-indicado sempre que houver sinais de inflamação no intestino ou em outros órgãos abdominais (MATOS, 2000).

O extrato hidroalcoólico de jalapa do Brasil é conhecido no mercado como o nome de Aguardente Alemã[®] e é produzido pelo Laboratório Sobral (PI). Apesar

de amplamente utilizada pela população, não há conhecimento de estudos toxicológicos que comprovem sua utilização com segurança em seres humanos.

A Tintura de Jalapa é contra-indicada nos casos de inflamações intestinais e problemas estomacais. Seu uso em altas doses pode causar irritação no intestino grosso. Doses excedentes a 0,5g ou 1,5g por dia de resina podem gerar grave toxicidade (TESKE; TRENTINI, 1997; MATOS, 2007).

1.8 Relevância do estudo e justificativa

Os medicamentos fitoterápicos têm uma grande importância para a população em geral, pois são utilizados há bastante tempo e ainda hoje fazem parte da vida de muitas pessoas, isto se deve em grande parte ao fato de serem extraído de plantas, que para a população significa que são naturais e, portanto não oferecem risco.

Apesar deste amplo uso, ainda é escasso a quantidade de estudos científicos que comprovem a eficácia e segurança destes medicamentos. Yunes e Calixto (2001) afirmam que apesar do largo uso dos fitoterápicos em todo o mundo, até o momento, poucos foram estudados cientificamente, ao que se refere à comprovação de sua eficácia clínica e avaliação de sua segurança.

Ao compararmos os medicamentos sintéticos em relação aos medicamentos fitoterápicos veremos que existem diferenças importantes entre eles. A primeira delas, é que raramente os princípios ativos são conhecidos. Ao contrário do que é observado com os medicamentos sintéticos, em que há um rígido controle de qualidade e padronização. Devido a este importante fato foi criada uma legislação para que todos os medicamentos fitoterápicos sejam regularizados.

Nesse contexto, ressaltamos a relevância do estudo clínico da jalapa na constipação intestinal, uma vez que irá determinar a segurança da Tintura de Jalapa, que é um fitoterápico bastante utilizado pela população e que se mostra acessível, devido seu baixo custo.

Por se tratar de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, isto trará uma maior segurança para a análise dos dados com um maior respaldo para a avaliação do produto em estudo.

Como a Tintura de Jalapa é um produto bastante usado pelo consumidor por sua ação laxativa, este estudo foi realizado em pacientes constipados, que serão os principais consumidores deste fitoterápico e que terão grande benefício de seu uso.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ✓ Avaliar a toxicidade clínica da tintura de jalapa em voluntários com diagnóstico clínico de constipação.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Detectar possíveis alterações nas funções hematológica, hepática, renal e metabólica dos voluntários após a semana de administração do fitoterápico Tintura de Jalapa.
- ✓ Avaliar a notificação de possíveis eventos adversos existentes durante a administração do medicamento.

Protocolo de estudo

3 PROTOCOLO DE ESTUDO

3.1 Tipo de estudo

O desenho do estudo consistiu de um ensaio clínico do tipo duplo cego, randomizado e controlado por placebo, onde em cada grupo (placebo e teste) havia 38 voluntários sadios com quadro de constipação intestinal, perfazendo um total de 76 voluntários.

3.2 Local da pesquisa

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

A Unidade de Farmacologia Clínica está credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, enfermarias e posto de enfermagem perfazendo um total de 24 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínicos, além de toda infra-estrutura para internamento de voluntários.

Está equipada com uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial, bombas de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

3.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa

da UFC, credenciado pelo CONEP-CNS/MS e está sob o protocolo de nº. 33/08 (ANEXO B). Foram seguidas as normas de ética para estudos clínicos em seres humanos de acordo com a Resolução nº. 196/96-CNS, a Declaração de Helsinque (OMS), (1965) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), África do Sul (1996) e Edimburgo (2000).

Todos os voluntários foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância do estudo sendo esclarecidos de que eram livres para se retirar a qualquer momento do estudo, sem que isso causasse qualquer prejuízo no atendimento junto a Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Aqueles que concordassem em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.4 Fitoterápico em estudo

O Fitomedicamento Tintura de Jalapa (Aguardente Alemã®) foi fornecido pelo Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral (Theodoro F. Sobral & Cia Ltda.), situado em Floriano no Piauí.

Utilizou-se na formulação deste fitoterápico a raiz da *Operculina alata* em pó, onde cada 15 mL de Tintura de Jalapa continha 3 gramas de raiz de jalapa em pó, contendo entre 1,5 a 1,9% de resina. Uma dose de 15 mL corresponde a uma administração de 45 a 57 mg de resina.

Neste estudo foram utilizados dois produtos, o teste (Jalapa) e o placebo, cujas constituições estão descritas no quadro 1.

A formulação utilizada neste estudo como placebo continha os mesmos constituintes da Tintura de Jalapa excetuando-se a raiz de jalapa em pó, apresentando por tanto, a mesma aparência e cheiro característicos da Tintura de Jalapa.

| | Teste (Jalapa) | Placebo |
|---|------------------------------------|---------------------|
| Raiz de Operculina alata em pó | 1,5 a 1,9 % de resina 200 mg/MI | - |
| Veículo hidroalcoólico 50% (água deionizada, álcool etílico 96,5% e corante caramelo) | q.s.p. 1 MI | q.s.p. 1 mL |
| Lote | 303169 | 303169 ^a |
| Data de fabricação | 08/07 | 08/07 |
| Validade | 08/09 | 08/09 |

Quadro 1 - Composição da formulação da Tintura de Jalapa produzida pelo Laboratório Sobral dos produtos teste (Jalapa) e placebo.

3.5 Seleção dos voluntários

3.5.1 Recrutamento dos voluntários

Os voluntários foram recrutados através de cartazes informativos que foram fixados no Campus do Parangabussu na Universidade Federal do Ceará e em Unidades Básicas de Saúde localizadas próximo ao local da pesquisa. O informativo foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (APÊNDICE F) e após aprovação foi afixado nos locais citados.

O recrutamento dos voluntários também ocorreu através da própria busca ativa dos voluntários em Unidades Básicas de Saúde e em Ambulatório de Coloproctologia do HUWC na UFC.

3.5.2 Critérios de Inclusão do estudo

- ✓ Homens e mulheres com idade acima de 18 anos;
- ✓ Portador de constipação intestinal funcional que se enquadrasse em pelo menos dois dos critérios de Roma II por pelo menos três meses do ano anterior ao estudo;
- ✓ Voluntário tem índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30;
- ✓ Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no Protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico, ECG e exames laboratoriais complementares;
- ✓ Capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o Investigador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.5.3 Critérios de exclusão do estudo

- ✓ Hipersensibilidade conhecida ao fármaco utilizado neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados;
- ✓ História de reações adversas graves;
- ✓ Uso de laxantes que, na opinião do investigador, seja compatível com dependência grave de laxantes;
- ✓ Uso de terapia de manutenção com qualquer droga excetuando-se anticoncepcionais;
- ✓ História atual ou recente (nos últimos 12 meses) de abuso de drogas/ medicamentos ou álcool;

- ✓ Achados eletrocardiográficos que, a critério do investigador, não possibilitem recomendar sua participação no estudo;
- ✓ Resultados dos exames laboratoriais considerados fora dos parâmetros de normalidade de acordo com este protocolo a menos que seja considerado clinicamente insignificante para fins deste estudo;
- ✓ Hospitalização por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo;
- ✓ Gravidez ou lactação;
- ✓ Uso de outros medicamentos experimentais dentro de 6 meses que antecedem o estudo;
- ✓ História de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada nos sistemas cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrointestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico ou outros que possa comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo até o fim;
- ✓ Pacientes portadores de doença tumoral benigna ou maligna como sendo causa da constipação intestinal;
- ✓ Constipação relacionada ao uso de medicamentos;
- ✓ Constipação decorrente de doenças orgânicas: tumores, estenoses, obstruções, doenças inflamatórias induzidas, entre outras;
- ✓ História de cirurgia gastrointestinal, como ressecção de intestino;
- ✓ Ter qualquer condição que o investigador julga relevante para a não participação do estudo.

3.5.4 Critérios de retirada do estudo

- ✓ Voluntário não deseja continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);

- ✓ Desistência devido a eventos adversos do medicamento do estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados ao medicamento do estudo);
- ✓ Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos, por exemplo, indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo;
- ✓ Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ou em ocasião subsequente;
- ✓ Não aderência às exigências do protocolo;
- ✓ Eventos adversos graves e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade grave;
- ✓ Uso das medicações proibidas de acordo com o Apêndice C;
- ✓ Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

Todos os detalhes e razões da retirada do voluntário do estudo foram anotados na parte do Formulário de Relato de Caso (CRF) destinada para este fim.

O estudo foi delineado de forma a permitir a obtenção dos parâmetros clínicos e laboratoriais para a avaliação da toxicologia clínica, fazendo uso de doses específicas de acordo com o uso popular para a detecção de sua tolerância e segurança.

3.6 Delineamento do estudo

O estudo foi composto de três fases: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento, cada fase tinha duração de sete dias e os voluntários ao ingressarem no estudo eram alocados para um dos grupos, teste (Jalapa) ou placebo.

3.6.1 Pré-tratamento ou pré-estudo

Nesta fase ocorria à primeira visita a UNIFAC, neste momento era realizado um recrutamento dos voluntários com quadro de constipação intestinal funcional. Eram fornecidas informações acerca do estudo, benefícios e riscos para o voluntário e esclarecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a seleção eram realizadas avaliações como exame médico, eletrocardiográfico e laboratorial que incluía exames como: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, creatinina, glicemia, TGO, TGP, fosfatase alcalina, Gama GT, bilirrubina, albumina, sódio, potássio, sumário de urina e beta HCG (para as mulheres no pré-estudo).

Após a avaliação médica os voluntários recebiam um diário de pré-estudo (APÊNDICE B) onde era preenchido durante sete dias informações referente ao número de evacuações; consistência das fezes, preenchido de acordo com a escala de Bristol (ANEXO A); dor e esforço durante as evacuações e presença ou não de flatulência ao evacuar. Cada dado desse citado anteriormente era pontuado no diário do paciente.

A escala de Bristol (ANEXO A) é utilizada para a avaliação da consistência das fezes, estas são pontuadas de 01 a 07 de acordo com sua característica que varia desde fezes endurecidas até fezes líquidas.

Essa etapa da pesquisa chamada pré-estudo, foi realizada com o intuito de avaliar se o voluntário apresentava realmente diagnóstico de constipação intestinal, já que o fitomedicamento tratava-se de um purgativo e poderia levar o voluntário a apresentar diarreia, sendo, portanto o estudo realizado apenas em voluntários com diagnóstico de constipação intestinal funcional.

3.6.2 Randomização

Após sete dias o voluntário retornava a Unidade de Farmacologia Clínica com o seu diário de pré-estudo preenchido para avaliação do quadro de constipação intestinal. Se confirmado o diagnóstico de constipação, todos os exames laboratoriais eram avaliados a fim de se detectar alguma alteração fora dos valores

de referência. Caso todos os exames estivessem dentro da faixa de normalidade o voluntário era sorteado para um dos grupos de tratamento (placebo ou teste) e em seguida recebia a primeira dose do fitoterápico.

Os voluntários foram randomizados para cada um dos grupos (tratado ou placebo) seguindo a metodologia de sorteio com o nome da medicação. O sorteio e a alocação dos voluntários em um dos dois grupos de tratamento foram feitos por um dos investigadores, que não participou das avaliações de tolerância e pesquisa de eventos adversos.

Para a confirmação do diagnóstico de constipação intestinal era necessário que o voluntário apresentasse no período de uma semana um número máximo de 3 evacuações por semana. Além disso, o voluntário teria que estar dentro dos critérios para diagnóstico de constipação intestinal funcional.

Estes estavam baseados nos critérios de Roma II que se trata de uma forma padronizada internacionalmente para diagnosticar constipação e esta composta por 6 sintomas: menos de 3 evacuações por semana, esforço ao evacuar, presença de fezes endurecidas ou fragmentadas, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução ou interrupção da evacuação e manobras manuais para facilitar as evacuações. É considerado constipado aquele indivíduo que apresenta dois ou mais sintomas, no mínimo em um quarto das evacuações, referidos por pelo menos 3 meses (DROSSMAN, 1999; PARE *et al.*, 2001).

3.6.3 Tratamento

Foi solicitado ao voluntário que se apresentasse a partir das 17 horas na Unidade de Farmacologia Clínica para a administração do medicamento no período de tratamento, que foi de 07 dias consecutivos sendo que destes, em dois dias (sábado e domingo) a administração foi realizada pelo próprio voluntário em sua residência. O frasco entregue ao paciente para as duas auto-administrações foi devolvido na visita seguinte em que o voluntário retornava à Unidade de Farmacologia Clínica.

Cada administração correspondia a 15 mL (uma colher de chá) da Tintura de Jalapa Sobral[®] que foi acompanhada de 200 ml de água. Esta dose de 15 mL foi

adotada porque corresponde a 50% da dose que é utilizada popularmente, sendo, portanto adequada para estudos de toxicidade. Os voluntários tiveram assistência e cuidados especializados durante todos os períodos de tratamento. Em todas as administrações da Tintura de Jalapa ou placebo, verifica-se a pressão arterial, temperatura e frequência cardíaca dos voluntários.

Nesta fase do estudo o voluntário recebia um novo diário (APÊNDICE B) para registro de características das evacuações, bem como, anotações sobre uso de medicações concomitantes.

3.6.4 Pós-tratamento ou Pós-estudo

Após os sete dias de administração do fitoterápico o voluntário retornava à UNIFAC para nova avaliação médica. Nesta fase era realizada uma busca de eventos adversos, com perguntas do tipo: “Como você está?”.

Neste período era solicitada nova requisição para coleta de exames laboratoriais, para avaliação da toxicidade da Tintura de Jalapa. Após a avaliação médica era entregue novo diário para o período de pós-tratamento.

3.6.5 Encerramento

Após o período de pós-estudo, no 22º dia, o voluntário retornava a UNIFAC para nova pesquisa de eventos adversos, bem como para avaliação dos exames laboratoriais e avaliação médica, com aferição de pressão arterial, temperatura e frequência cardíaca.

Depois de encerrado o estudo aqueles voluntários que fossem considerados constipados graves foi encaminhado ao Ambulatório de coloproctologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da UFC para acompanhamento e tratamento da constipação intestinal.

Todos os voluntários foram avaliados no 1º dia, 8º e 16º dia de administração, e 22º dia no pós-tratamento e seguiram as etapas de protocolo do estudo de acordo com o Quadro 2.

Quadro 2 - etapas do protocolo clínico para avaliação da toxicologia clínica da tintura de jalapa

| ETAPA | DENOMINAÇÃO | DESCRIÇÃO |
|-------|--|--|
| 01 | Pré-tratamento – 1º dia (Screening) | <ul style="list-style-type: none"> • Esclarecimento do protocolo de toxicologia clínica; • Avaliação médica, realização de ECG, exames laboratoriais; • Assinatura do TCLE; • Entrega do diário para pré-estudo (07 dias). |
| 02 | Randomização – 8º dia (1º dia de administração) | <ul style="list-style-type: none"> • Análise dos exames realizados; • Exclusão ou randomização do voluntário; • Orientação do tratamento e início da administração da medicação; • Entrega do diário para período de tratamento. |
| 03 | Tratamento – 8º ao 14º dia | <ul style="list-style-type: none"> • 07 administrações, sendo 05 realizadas na UNIFAC e 02 realizadas em domicílio; • Registro de possíveis reações adversas; • Entrega do diário para período de tratamento (07 dias). |
| 04 | Pós-tratamento (15º dia) | <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação médica; • Pesquisa de eventos adversos; • Solicitação de exames laboratoriais; • Entrega de novo diário para o período de pós-tratamento. |
| 05 | Encerramento (22º dia) | <ul style="list-style-type: none"> • Devolução do diário do pós-tratamento pelo voluntário; • Análise dos exames laboratoriais do pós-estudo; • Pesquisa de eventos adversos; • Alta do voluntário. |

3.7 Medicamentos de uso restrito

Todos os voluntários do estudo foram informados de que qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não deveria ser tomado de forma regular por no mínimo catorze dias antes do início do estudo.

Na ocorrência do uso irregular de medicação nos últimos sete dias era avaliada pelo investigador, com base na meia-vida do fármaco ou de seus metabólitos ativos, a possibilidade desses medicamentos já terem sido eliminados e, portanto não havendo interferência na condução do estudo.

Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o Investigador Clínico poderia administrar medicações, as quais eram consideradas absolutamente necessárias para o bem-estar dos voluntários. Neste caso, o uso da medicação foi também registrado apropriadamente nos CRFs individuais (APÊNDICE D).

Como o estudo foi realizado em voluntários com quadro de constipação intestinal havia algumas medicações como, laxantes e purgantes, que estavam restringidos durante o período do estudo (APÊNDICE C). Esta medida era necessária para não haver confusão no relato dos eventos adversos pelos voluntários.

3.8 Pesquisa de eventos adversos

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados durante o estudo visando à detecção de eventos adversos.

Os voluntários foram orientados a relatar a ocorrência de qualquer evento adverso bem como a utilização de alguma medicação adicional, verbalmente ou com o auxílio do diário do paciente e do formulário de relato diário de ocorrência de eventos adversos, que faz parte do Formulário de Relato de Casos (CRF).

As perguntas realizadas para saber se o voluntário teve algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?" Foi

solicitado aos voluntários que relatassem qualquer evento adverso e quando este ocorreu.

Os eventos adversos foram classificados quanto à sua relação de causalidade de acordo com os critérios definidos por Guzzo (2004) em atribuídos, prováveis, possíveis e não atribuídos; e foram classificados quanto à severidade de acordo com a divisão sugerida pela OMS em leve, moderado, severo e letal.

3.9 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram, inicialmente, analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana e intervalo interquartil (dados não paramétricos).

Comparações intergrupos (Jalapa *versus* Placebo) em cada tempo foram realizadas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Comparações intragrupo, ou seja, entre os diversos tempos num mesmo grupo, foram feitas pela análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey; para verificar diferenças entre os tempos dois a dois (dados paramétricos), ou pelo teste de Friedman complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunn (dados não paramétricos) (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

As variáveis qualitativas, por sua vez, foram expressas como frequência absoluta e relativa (proporção) e analisadas pelo teste exato de Fisher (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor *P* bicaudal menor que 0,05.

O *software* Graphpad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (Graphpad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Amostra estudada

Ao longo do estudo foram avaliados 155 voluntários, sendo que apenas 83 foram aptos para participarem do estudo. Os voluntários que não ingressaram no estudo foram excluídos por alterações nos exames laboratoriais ou por doenças concomitantes, entre elas, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e neoplasias. Alguns voluntários também foram excluídos através do diário de pré-estudo, quando não era confirmado o diagnóstico de constipação intestinal funcional.

Todos os voluntários que ingressaram no estudo eram do sexo feminino, 03 voluntários do sexo masculino foram avaliados no período de recrutamento, porém foram excluídos por alterações laboratoriais e doenças concomitantes.

Os voluntários selecionados foram randomizados para um dos grupos de tratamento, sendo 40 para o grupo Jalapa e 43 para o grupo placebo, com um total de 83 voluntários. No grupo Jalapa, dois voluntários (V.27 e V.75) foram excluídos por perda de seguimento do estudo. No grupo placebo cinco voluntários (V.01, V.42, V.55, V.66 e V.68) foram excluídos também por perda de seguimento das fases do estudo.

Ao final do estudo, este consistiu de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, com 76 voluntários, sendo 38 em cada grupo de estudo (Jalapa e placebo), adultos, saudáveis, do sexo feminino, com diagnóstico de constipação intestinal funcional.

O organograma abaixo mostra a distribuição dos voluntários ao longo do estudo.



Figura 2 – Disposição dos voluntários ao longo do estudo

A idade média dos voluntários do grupo teste variou de 18 a 61 anos e do grupo placebo foi de 19 a 60 anos. A variação da massa corporal foi de 42 a 86 kg no grupo teste e de 46 a 78,5kg no grupo placebo no período de pré-tratamento. Isto nos mostra que há uma semelhança entre os dois grupos estudados.

Somente os voluntários que concluíram todas as fases do estudo foram incluídos na análise dos resultados. A tabela 1 mostra a caracterização dos voluntários que concluíram o estudo.

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Placebo e Jalapa em relação à idade e índice de massa corporal (IMC), não sendo constatadas diferenças estatisticamente significantes.

| Característica | Grupo Placebo | Grupo Jalapa |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Tamanho da amostra | 38 | 38 |
| Idade (anos) ¹ | 37, 447 ± 9, 611 | 33, 211 ± 11, 513 |
| Gênero ² | M = 0/38 (0%) F = 38/38 (100%) | M = 0/38 (0%) F = 38/38 (100%) |
| IMC pré-tratamento (kg/m ²) ³ | 25, 031 ± 2, 985 | 24, 205 ± 3, 009 |

1. Média ± desvio padrão. P = 0, 0857 (teste *t*).

2. M: masculino; F: feminino.

3. Média ± desvio padrão. P = 0, 2336 (teste *t*).

A massa corporal dos voluntários foi mensurada nos períodos de pré e pós-tratamento. Entretanto não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (placebo e Jalapa) nas duas fases estudadas. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase. Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados.

A tabela 2 demonstra a variação entre as duas fases de tratamento tanto intergrupos (grupos diferentes) como intragrupo (grupos iguais) mostrando que não houve significância entre os grupos. A figura 3 ilustra a massa corporal mensurada nos dois grupos de estudo nos períodos de pré e pós-tratamento.

Tabela 2 – Valores da média e desvio padrão da massa corporal referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 60,80 | 8,30 | 60,30 | 8,92 | P=0,7995 |
| Pós-tratamento | 61,06 | 8,27 | 60,50 | 8,94 | P=0,7774 |
| Significância (intragrupo) | P=0,1086 | | P=0,1520 | | |

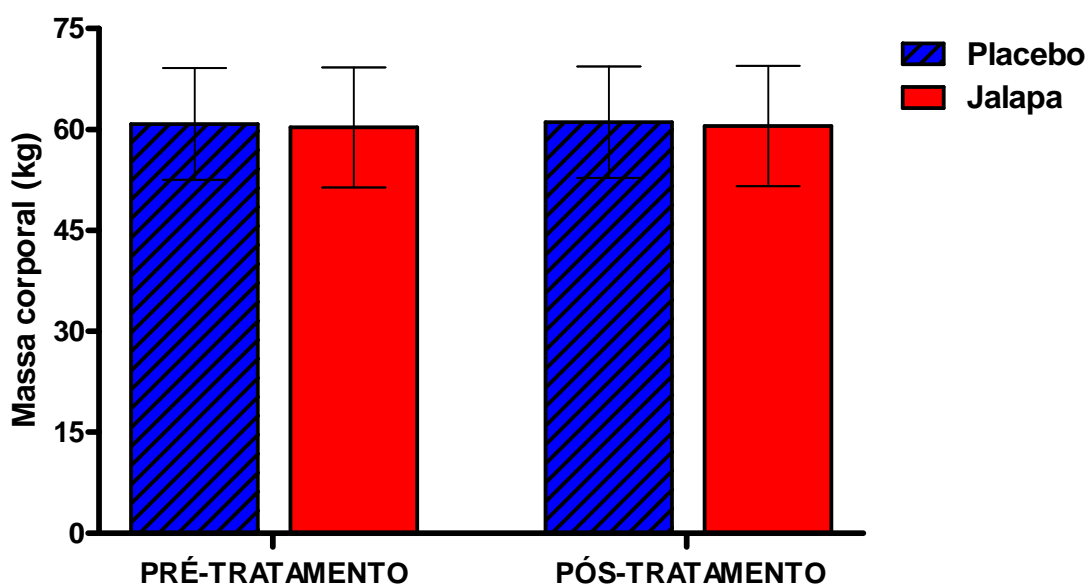


Figura 3 – Massa corporal, em kg, mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

4.2 Exames laboratoriais

A função hematológica, hepática, renal e metabólica, bem como os eletrólitos sódio e potássio foram analisados nos períodos de pré-tratamento e pós-

tratamento através dos exames laboratoriais os quais não evidenciaram nenhum sinal de toxicidade estando todos os resultados dentro da faixa de normalidade.

4.2.1 Análise da função hematológica

Para a avaliação da função hematológica foi realizado o hemograma completo.

O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi utilizado para comparar os dois grupos (Jalapa e Placebo) em cada fase (pré e pós-tratamento). Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados.

A avaliação do hematócrito mostrou na análise intragrupo (grupos iguais) que o valor mensurado no grupo **placebo** durante o período de pós-tratamento foi significativamente menor que o verificado no período de pré-tratamento. Tal achado, porém, não tem relevância clínica. A tabela 3 expressa os valores do hematócrito mensurado nos dois grupos de tratamento nas duas fases estudadas. A figura 4 ilustra esses valores.

Tabela 3 – Valores da média e desvio padrão do hematócrito (%) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|--|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 38,72 | 1,94 | 38,43 | 1,85 | P=0,5111 |
| Pós-tratamento | 38,27 | 1,83 | 38,32 | 2,12 | P=0,9035 |
| Significância (intragrupo) | Diferença= 0,45 IC95%=0,08 a 0,83 P=0,0186 | | P=0,6441 | | |

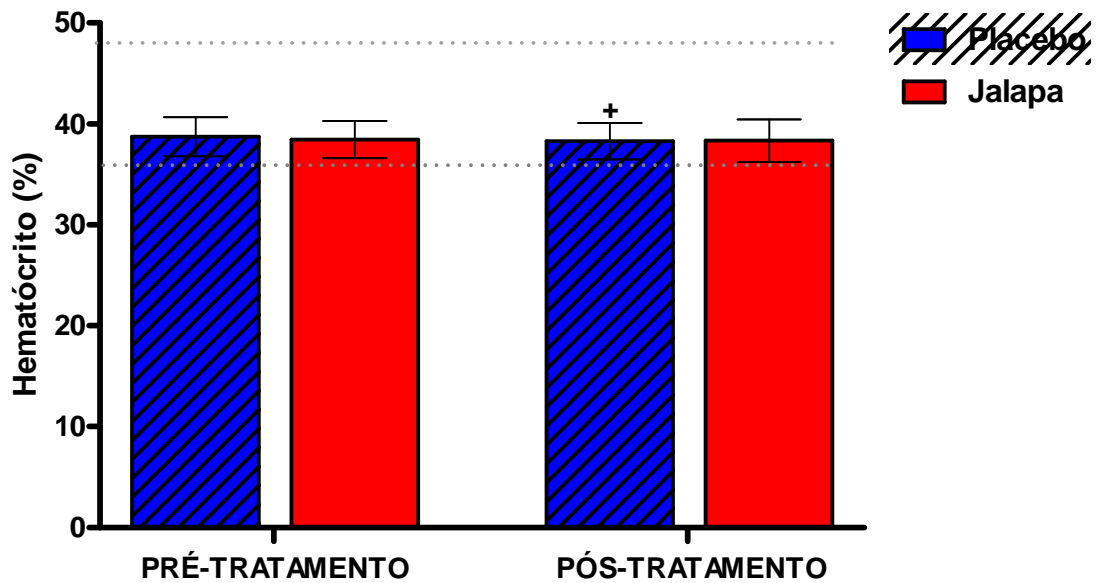


Figura 4 – Valores do Hematócrito mensurados no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. + (P = 0,0186): pós-tratamento menor que pré-tratamento no grupo placebo.

A contagem de hemácias observada na análise intragrupo (grupos iguais), mostrou que, no grupo **placebo**, o número de hemácias referente ao pós-tratamento foi significativamente menor que o número encontrado no período de pré-tratamento. Tal achado, porém, não tem relevância clínica. A tabela 4 expressa os valores das médias e desvio padrão de hemácias na análise intragrupo e intergrupos, bem como a diferença e o intervalo de confiança da análise intragrupo do grupo placebo. A figura 5 ilustra esses valores.

Tabela 4 – Valores da média e desvio padrão do número de hemácias ($10^3/\text{mm}^3$) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|--|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 4,42 | 0,35 | 4,40 | 0,25 | P=0,7050 |
| Pós-tratamento | 4,34 | 0,31 | 4,38 | 0,31 | P=0,5124 |
| Significância (intragrupo) | Diferença=0,08 IC95%=0,02 a 0,14 P=0,0072 | | P=0,7246 | | |

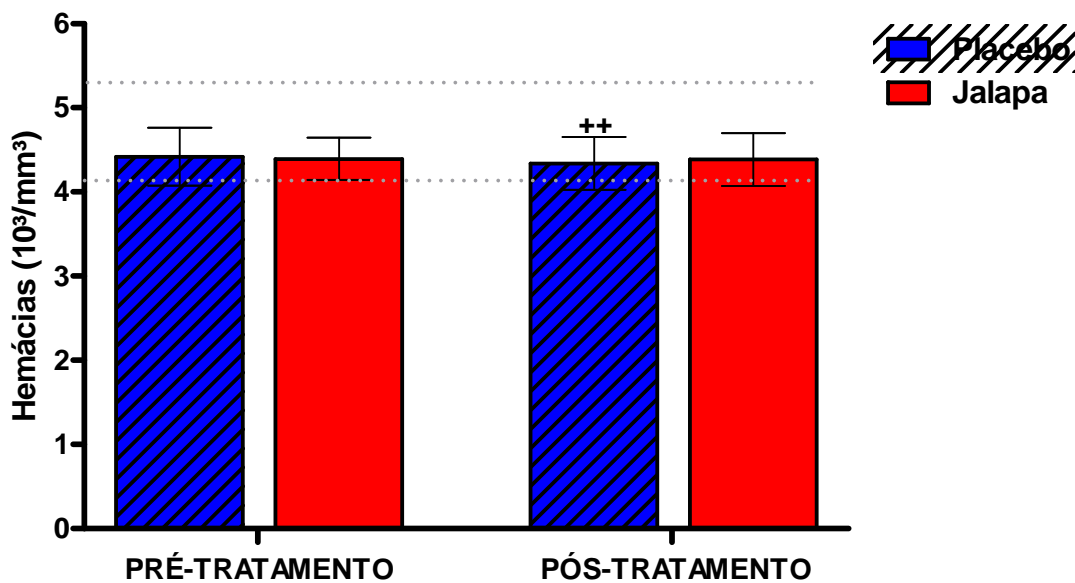


Figura 5 – Contagem de hemácias realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. ++ (P = 0,0072): pós-tratamento menor que pré-tratamento no grupo placebo.

A avaliação dos níveis de hemoglobina mostrou que, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados. A tabela 5 mostra a

significância intergrupos e intragrupo, bem como os valores referentes à média e desvio padrão. A figura 6 ilustra esses dados.

Tabela 5 – Valores da média e desvio padrão da concentração de hemoglobina (g/dl) referente às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 12,90 | 0,71 | 12,85 | 0,74 | P=0,7287 |
| Pós-tratamento | 12,74 | 0,68 | 12,81 | 0,74 | P=0,5375 |
| Significância (intragrupo) | P=0,0834 | | P=0,5129 | | |

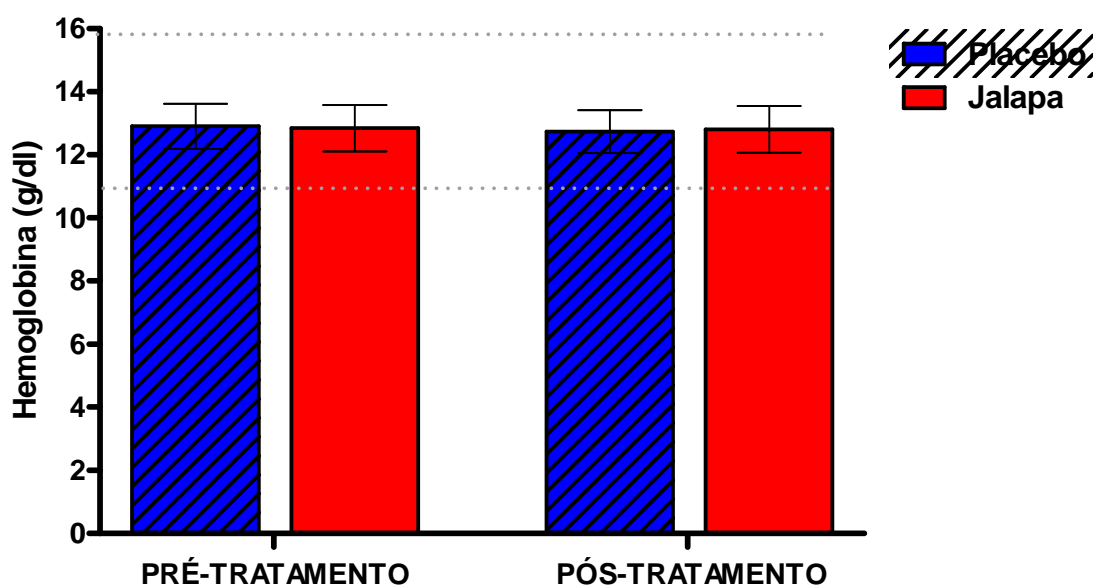


Figura 6 – Concentração de hemoglobina mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

Na contagem do número de leucócitos não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente

significantes entre os períodos avaliados. A tabela 6 mostra os valores referentes à média e desvio padrão e a significância entre os grupos. A figura 7 ilustra esses achados.

Tabela 6 – Valores da média e desvio padrão do número de leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 6,834 | 1,462 | 6,921 | 1,779 | P=0,8168 |
| Pós-tratamento | 6,466 | 1,403 | 6,782 | 1,783 | P=0,3937 |
| Significância (intragrupo) | P=0,0713 | | P=0,5696 | | |

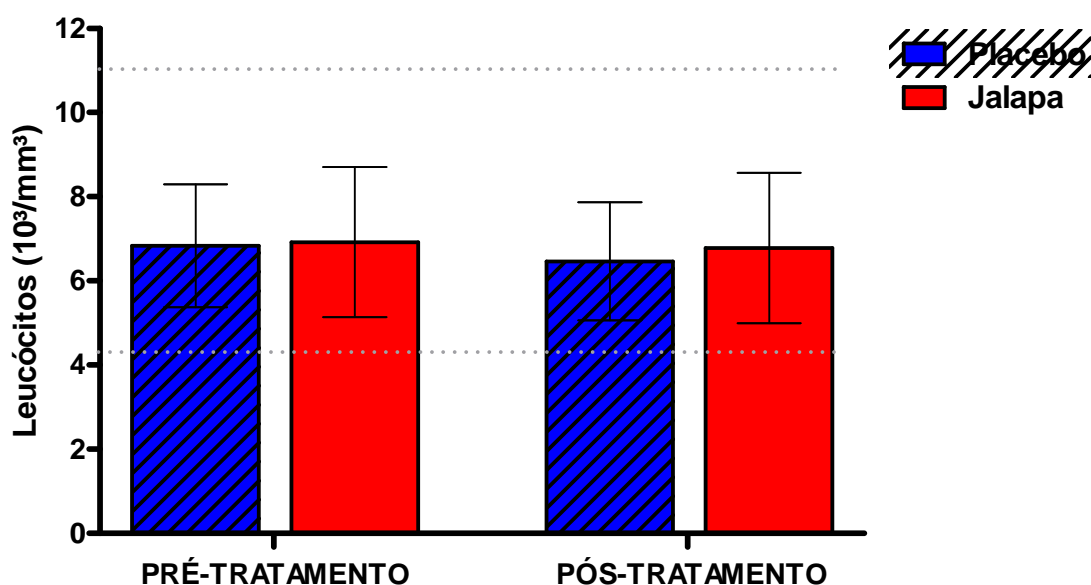


Figura 7 – Contagem de leucócitos realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

A análise dos neutrófilos mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados nas duas fases avaliadas. A

tabela 7 apresenta os valores referentes à média e desvio padrão e o nível de significância intergrupos e intragrupo. A figura 8 ilustra esses valores.

Tabela 7 – Valores da média e desvio padrão do número relativo de neutrófilos (%) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 55,18 | 8,22 | 53,58 | 8,44 | P=0,4037 |
| Pós-tratamento | 54,00 | 7,93 | 54,37 | 9,02 | P=0,8505 |
| Significância (intragrupo) | P=0,3631 | | P=0,5960 | | |

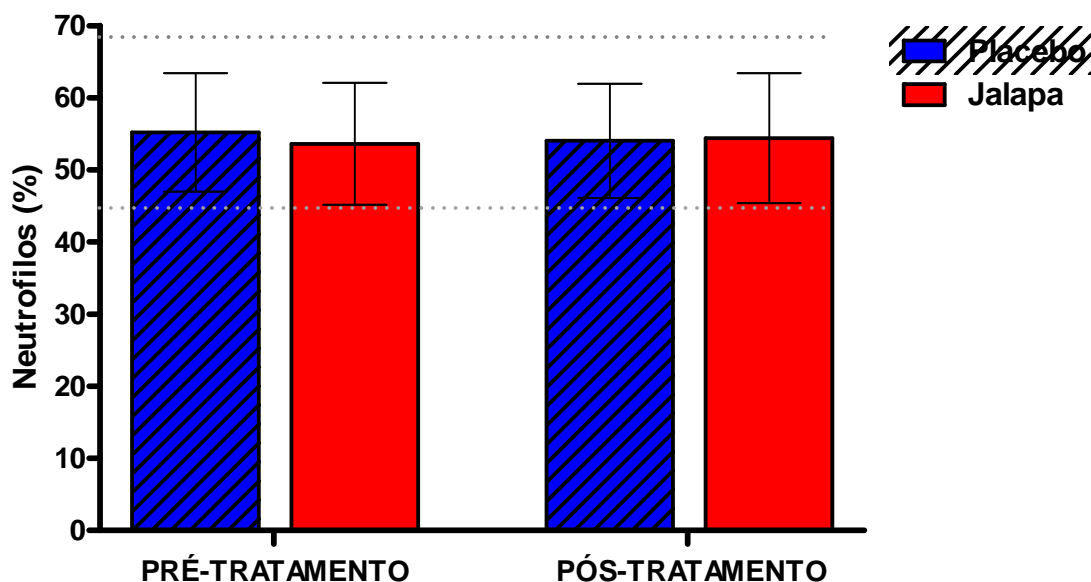


Figura 8 – Quantificação de neutrófilos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. Valores de referência.

A avaliação da contagem diferencial de linfócitos e monócitos demonstrou que as medições efetuadas, nos períodos de pré e pós-tratamentos, não

apresentaram diferenças estatisticamente significantes nos dois grupos nas fases estudadas. As tabelas, 8 e 9 apresentam os valores referentes aos dados encontrados na análise intergrupos e intragrupo da contagem de linfócitos e monócitos, respectivamente. As figuras, 9 e 10 ilustram esses achados.

Tabela 8 – Valores da média e desvio padrão do número relativo de linfócitos (%) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 33,66 | 7,13 | 32,87 | 7,78 | P=0,6460 |
| Pós-tratamento | 34,05 | 8,25 | 33,45 | 7,86 | P=0,7442 |
| Significância (intragrupo) | P=0,7941 | | P=0,5777 | | |

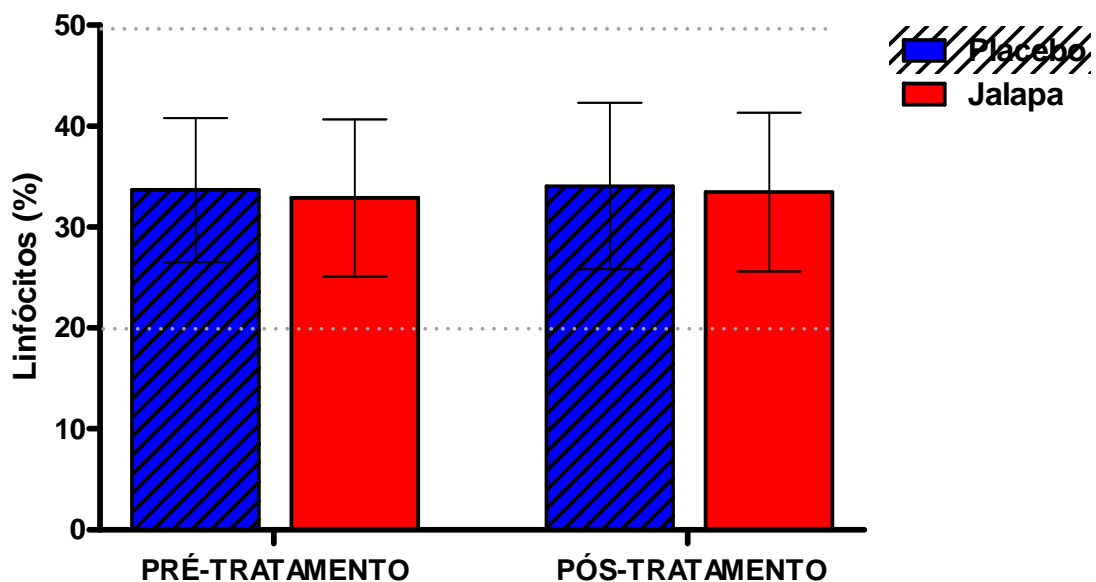


Figura 9 – Quantificação de linfócitos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

Tabela 9 – Valores da média e desvio padrão do número relativo de monócitos (%) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 8,62 | 1,89 | 8,91 | 2,07 | P=0,5423 |
| Pós-tratamento | 8,74 | 2,12 | 8,77 | 2,78 | P=0,7418 |
| Significância (intragrupo) | P=0,9599 | | P=0,3511 | | |

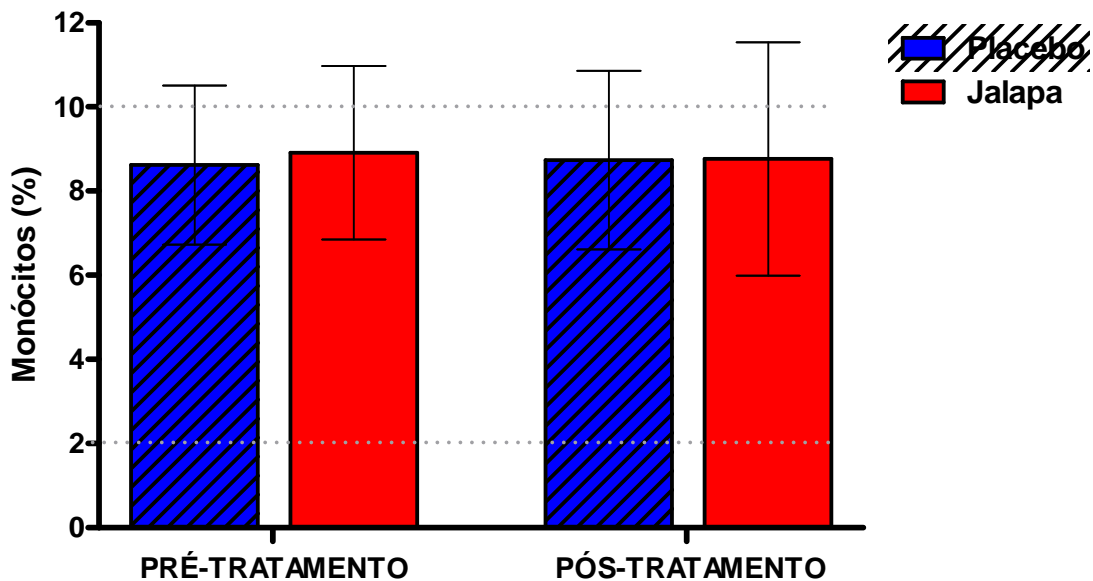


Figura 10 – Quantificação de monócitos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

As análises estatísticas da contagem diferencial dos eosinófilos e basófilos foram realizadas através dos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon. Estes testes permitem avaliar amostras com grande divergência de dados. As tabelas, 10 e 11 mostram os dados referentes à mediana e intervalo interquartil de ambos os grupos nas duas fases estudadas, bem como a significância entre os grupos tanto

na análise intergrupos quanto intragrupo. As figuras, 11 e 12 ilustram esses achados.

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Todavia, na análise intragrupo (grupos iguais), constatou-se que, no grupo **placebo**, o número relativo de eosinófilos verificado no pós-tratamento foi significativamente maior que o observado no pré-tratamento. Tal achado, porém, não tem relevância clínica.

Tabela 10 – Valores da mediana e intervalo interquartil do número relativo de eosinófilos (%) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|-----------------------------|
| | Mediana | Intervalo interquartil | Mediana | Intervalo interquartil | |
| Pré-tratamento | 2,00 | 1,75 a 3,00 | 3,00 | 2,00 a 5,00 | P=0,0777 |
| Pós-tratamento | 3,00 | 2,00 a 4,00 | 3,00 | 2,00 a 4,00 | P=0,7898 |
| Significância (intragrupo) | P=0,0141 | | P=0,1906 | | |

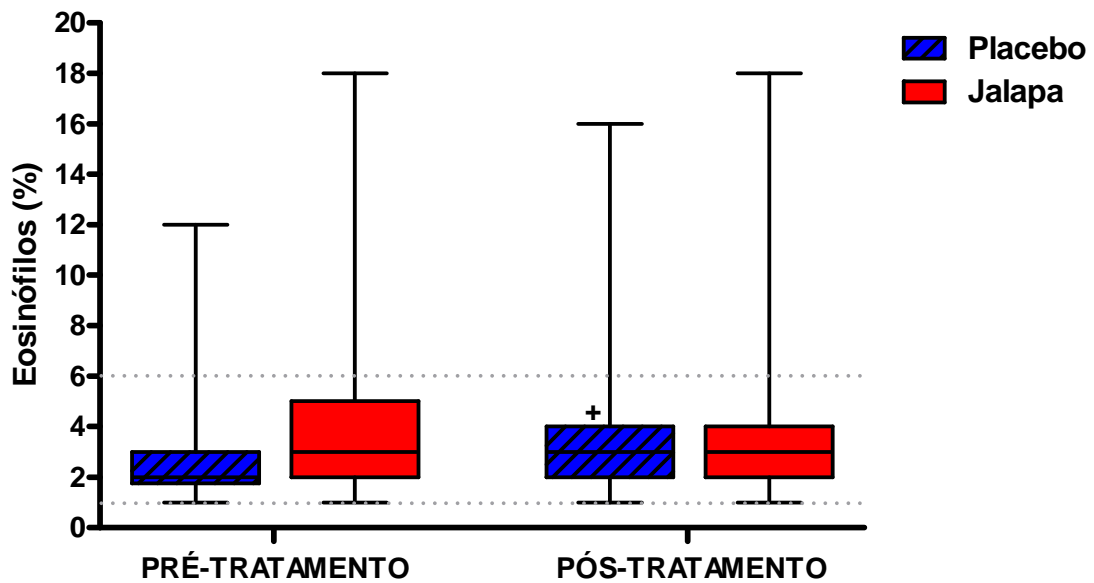


Figura 11 – Quantificação de eosinófilos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. + (P = 0,0141): pós-tratamento maior que pré-tratamento no grupo placebo.

Tabela 11 – Valores da mediana e intervalo interquartil do número relativo de basófilos (%) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|-----------------------------|
| | Mediana | Intervalo interquartil | Mediana | Intervalo interquartil | |
| Pré-tratamento | 0,00 | 0,00 a 1,00 | 0,00 | 0,00 a 1,00 | P=0,9042 |
| Pós-tratamento | 0,50 | 0,00 a 1,00 | 1,00 | 0,00 a 1,00 | P=0,8381 |
| Significância (intragrupo) | P=0,5653 | | P=0,3507 | | |

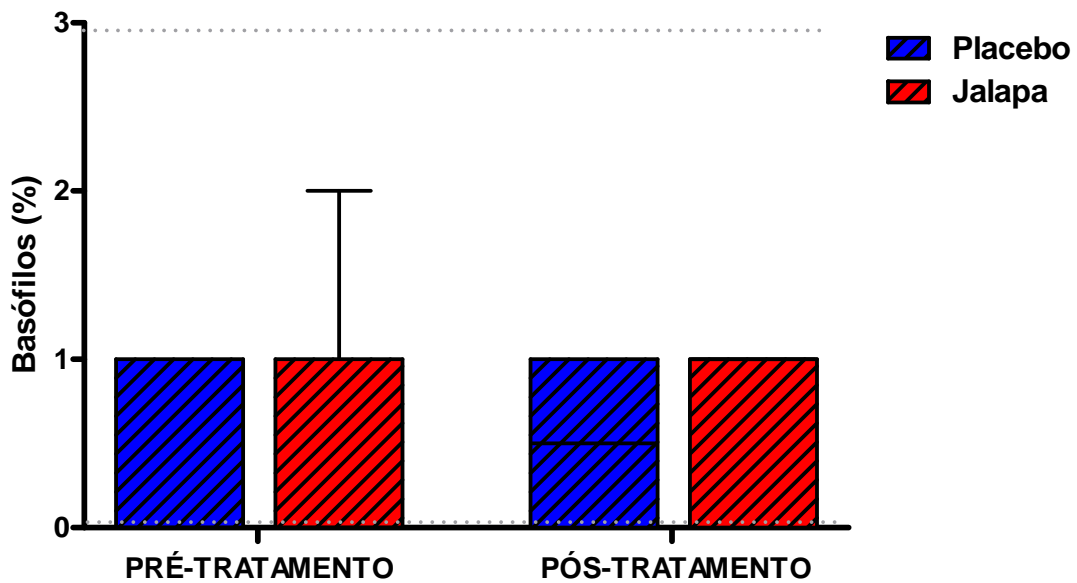


Figura 12 – Quantificação de basófilos, em termos relativos (percentuais), realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

O último item avaliado na análise hematológica foi a contagem de plaquetas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados. A tabela 12 apresenta os valores da média e desvio padrão do número de plaquetas em ambos os grupos nas duas fases avaliadas. A figura 13 ilustra esses valores.

Tabela 12 – Valores da média e desvio padrão do número de plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 274,03 | 58,75 | 255,71 | 47,00 | P=0,1377 |
| Pós-tratamento | 266,68 | 57,97 | 262,76 | 48,10 | P=0,7492 |
| Significância (intragrupo) | P=0,1292 | | P=0,2059 | | |

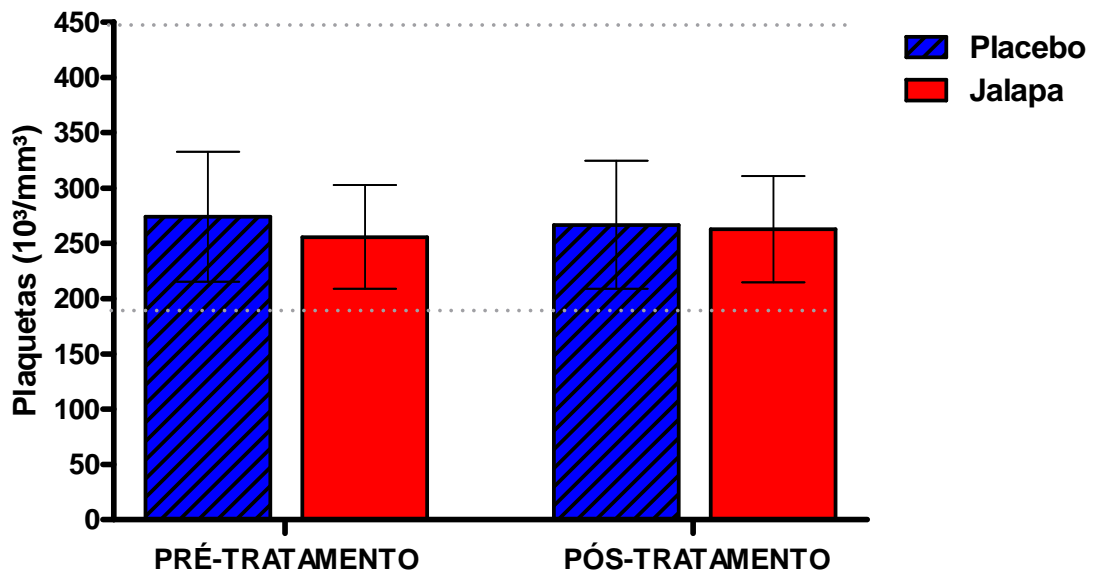


Figura 13 – Contagem de plaquetas realizada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

4.2.2 Análise da função hepática

A função hepática foi avaliada através dos seguintes exames: TGO, TGP, Bilirrubina Total (BT), Bilirrubina Direta (BD), Bilirrubina Indireta (BI), Fosfatase Alcalina (FA), Gama GT e albumina.

Para a análise da função da função hepática, como na função hematológica também foi utilizado o teste de *t* para variáveis não emparelhadas. Este foi usado para comparar os dois grupos (Jalapa e Placebo) em cada fase (pré e pós-tratamento). Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados.

A análise dos níveis séricos de TGO evidenciou que, nas comparações intergrupos (grupos diferentes), no período de pré-tratamento, a TGO mensurada no grupo **Jalapa** foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo. Todavia, na análise intragrupo (grupos iguais), não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre as fases do estudo. A tabela 13 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 14 ilustra esses valores.

Tabela 13 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de TGO (U/L) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|--|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 19,89 | 4,48 | 17,89 | 2,94 | Diferença=1,99 IC95%:0,26 a 3,73 P=0,0246 |
| Pós-tratamento | 19,13 | 4,71 | 18,93 | 6,51 | P=0,8785 |
| Significância (intragrupo) | P=0,2561 | | P=0,2366 | | |

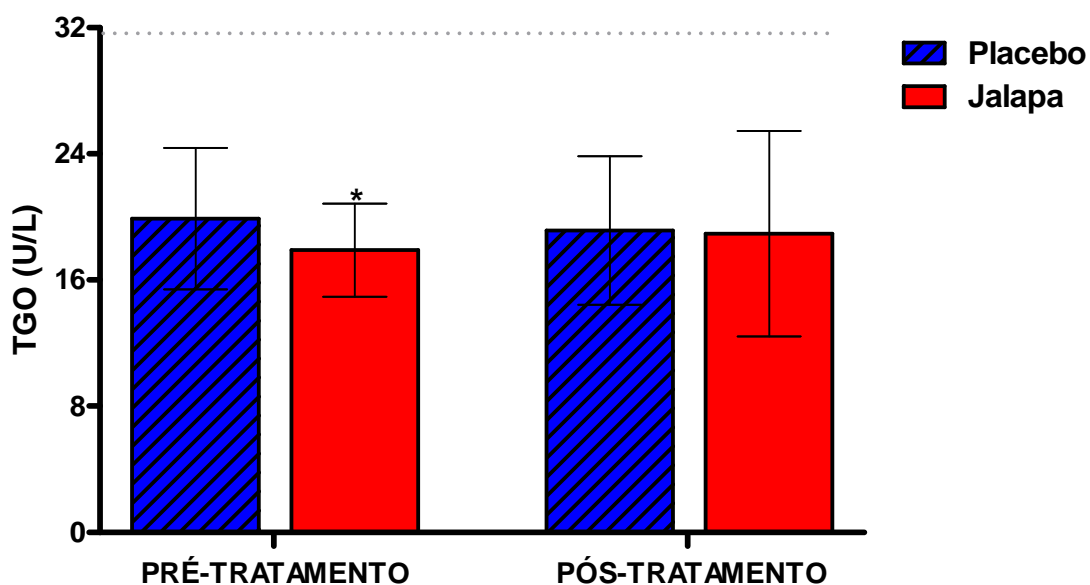


Figura 14 – Concentração sanguínea de TGO mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * (P = 0,0246): Jalapa menor que Placebo no período de pré-tratamento.

Os níveis de TGP mensurados nos dois grupos não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre as fases do estudo na análise intragrupo (grupos iguais), todavia, nas comparações intergrupos (grupos diferentes), constatou-se que, no pré-tratamento, a TGP mensurada no grupo

Jalapa foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo. Entretanto esses achados não tem significado clínico. A tabela 14 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 15 ilustra esses valores.

Tabela 14 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de TGP (U/L) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|--|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 18,52 | 6,66 | 15,26 | 5,13 | Diferença= 3,26 IC95%:0,54 a 5,98 P=0,0194 |
| Pós-tratamento | 16,95 | 9,98 | 16,18 | 12,53 | P=0,7660 |
| Significância (intragrupo) | P=0,3005 | | P=0,5823 | | |

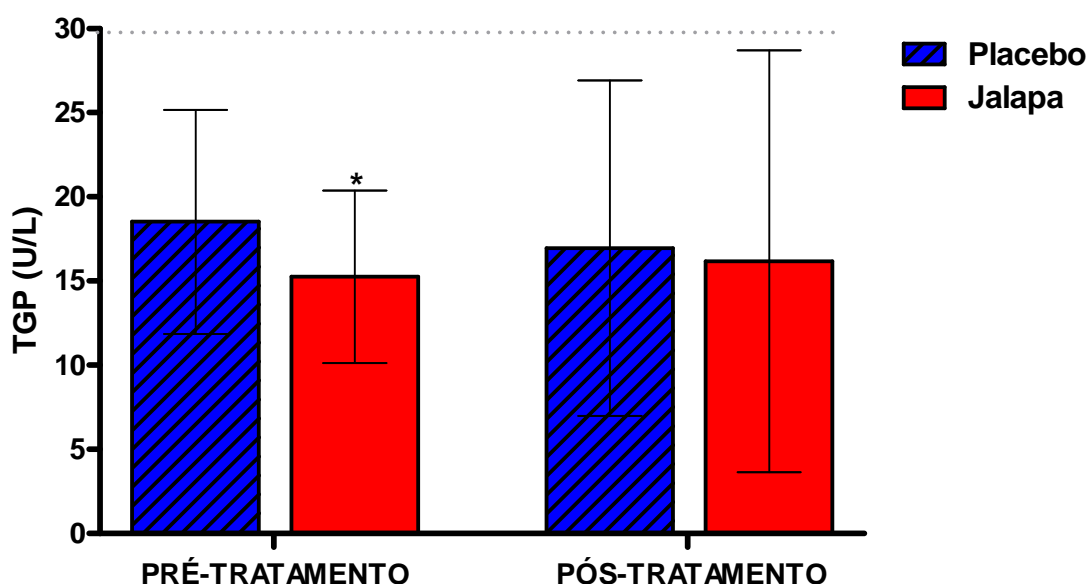


Figura 15 – Concentração sanguínea de TGP mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * (P = 0,0194): Jalapa menor que Placebo no período de pré-tratamento.

Durante a avaliação dos níveis séricos de bilirrubina total e frações foram encontradas algumas diferenças de significância estatística, entretanto essas diferenças não têm significado clínico, permanecendo todos os exames dentro da faixa de normalidade.

Na análise dos níveis de Bilirrubina Total (BT) foi evidenciado nas comparações intergrupos (grupos diferentes), que a BT mensurada no grupo **Jalapa** no período de pós-tratamento foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo. Na análise intragrupo (grupos iguais), verificou-se que, no grupo **Jalapa**, a BT mensurada no pós-tratamento foi significativamente menor que a observada no pré-tratamento. Esses achados não têm significado clínico. A tabela 15 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 16 ilustra esses valores.

Tabela 15 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de BT (mg/dl) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|--|---------------|--|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 0,61 | 0,21 | 0,57 | 0,20 | P=0,4591 |
| Pós-tratamento | 0,59 | 0,19 | 0,49 | 0,19 | Diferença= 0,10 IC95%:0,01 a 0,18 P=0,0278 |
| Significância (intragrupo) | P=0,4166 | | Diferença= 0,08 IC95%:0,02 a 0,14 P=0,0083 | | |

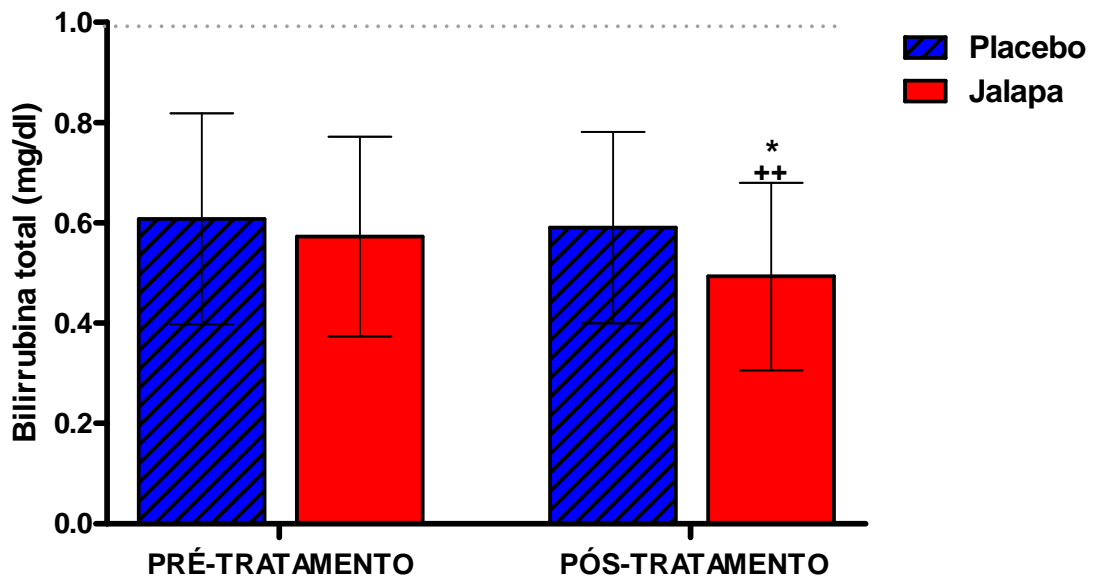


Figura 16 – Concentração sanguínea de bilirrubina total (BT) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * ($P = 0,0278$): Jalapa menor que Placebo no período de pós-tratamento. ++ ($P=0,0083$): Pós-tratamento menor que pré-tratamento no grupo Jalapa.

À análise dos níveis de Bilirrubina Direta (BD) não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Todavia, na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo **Jalapa**, a BD mensurada no pós-tratamento foi significativamente menor que a observada no pré-tratamento. A tabela 16 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 17 ilustra esses achados.

Tabela 16 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de BD (mg/dl) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|---|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 0,146 | 0,062 | 0,143 | 0,065 | P=0,8301 |
| Pós-tratamento | 0,153 | 0,062 | 0,123 | 0,060 | P=0,2372 |
| Significância (intragrupo) | P=0,3625 | | Diferença=0,20 IC95%:0,001 a 0,038 P=0,0371 | | |

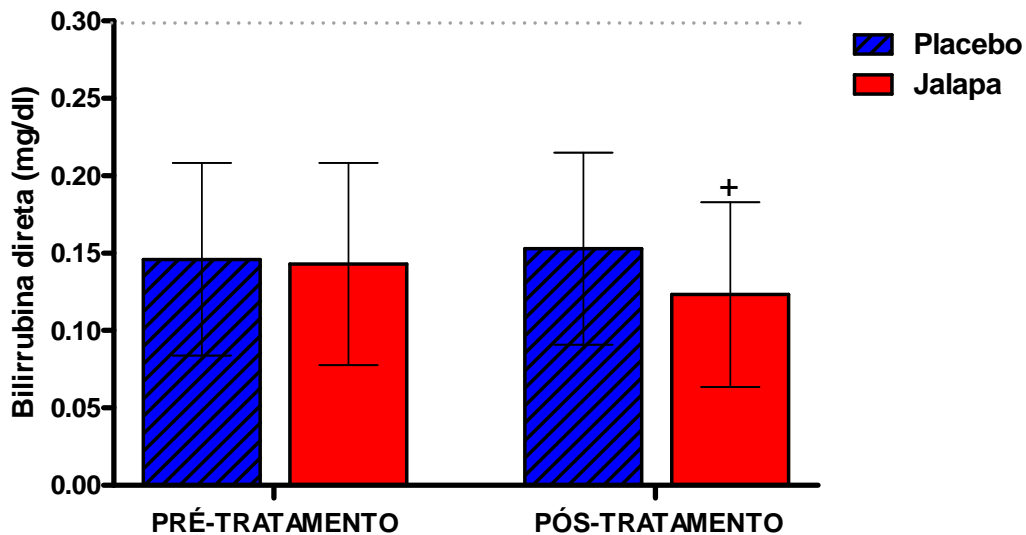


Figura 17 – Concentração sanguínea de bilirrubina direta (BD) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. + (P = 0,0391): Pós-tratamento menor que pré-tratamento no grupo Jalapa.

Os níveis de Bilirrubina Indireta (BI) mensurados mostraram uma diferença estatisticamente significativa quando comparados na análise intergrupos, a BI mensurada no grupo **Jalapa** foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo no período de pós-tratamento. Na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo Jalapa, a BI mensurada no pós-tratamento foi significativamente menor que a observada no pré-tratamento. Estes achados não foram considerados

de significância clínica. A tabela 17 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 18 ilustra esses achados.

Tabela 17 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de BI (mg/dl) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|---|---------------|--|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 0,46 | 0,16 | 0,43 | 0,15 | P=0,3674 |
| Pós-tratamento | 0,44 | 0,15 | 0,37 | 0,14 | Diferença= 0,07 IC95%:0,004 a 0,134 P=0,0369 |
| Significância (intragrupo) | P=0,2337 | | Diferença= 0,060 IC95%:0,02 a 0,10 P=0,0080 | | |

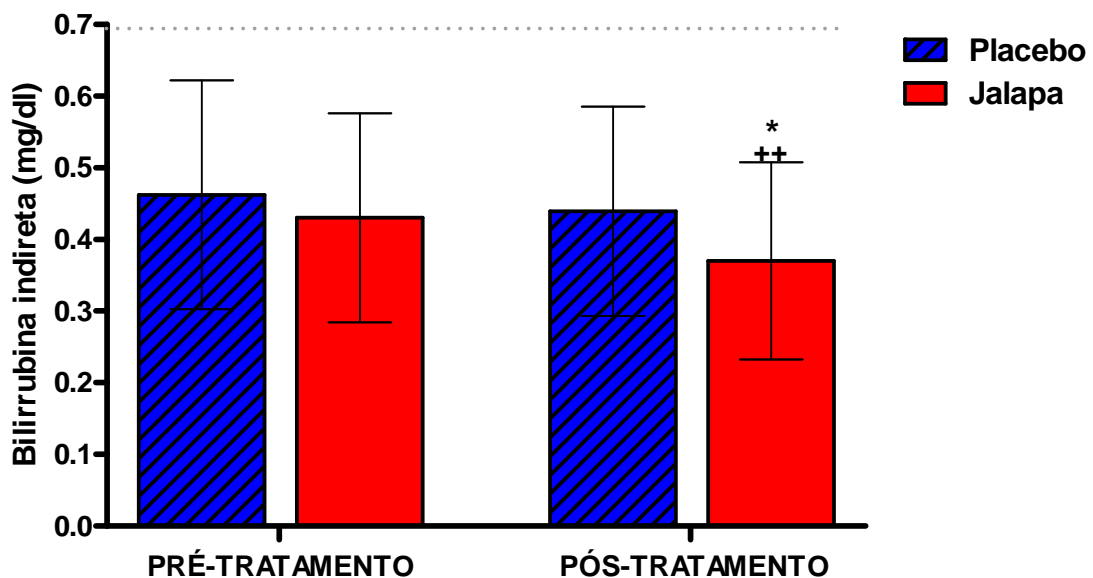


Figura 18 – Concentração sanguínea de bilirrubina indireta (BI) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * (P = 0,0369): Jalapa menor que Placebo no período de pós-tratamento. ++ (P=0,0080): Pós-tratamento menor que pré-tratamento no grupo Jalapa.

A mensuração da Fosfatase Alcalina (FA) mostrou que não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados. A tabela 18 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 19 ilustra esses achados.

Tabela 18 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de Fosfatase Alcalina (U/L) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 66,57 | 18,12 | 59,65 | 18,15 | P=0,1006 |
| Pós-tratamento | 60,46 | 18,54 | 58,05 | 16,82 | P=0,5542 |
| Significância (intragrupo) | P=0,0679 | | P=0,1426 | | |

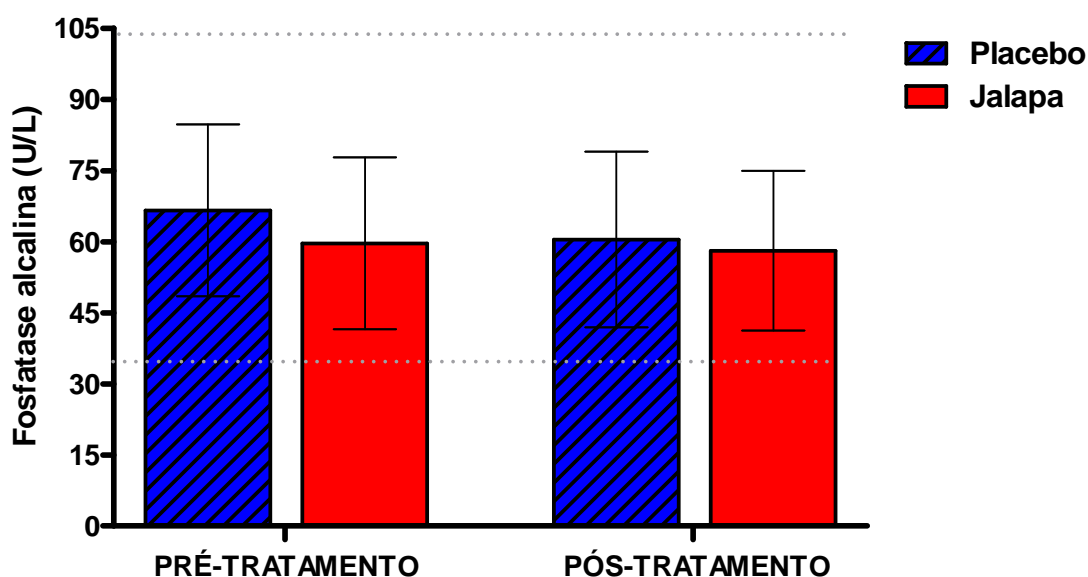


Figura 19 – Concentração sanguínea de fosfatase alcalina (FA) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

Ao se avaliar os níveis séricos de Gama glutamil-transferase (GGT) evidenciou-se que, nas comparações intergrupos, na fase de pré-tratamento, a GGT mensurada no grupo **Jalapa** foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo. Entretanto, na análise intragrupo, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre as fases do estudo. A tabela 19 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 20 ilustra esses achados.

Tabela 19 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de GGT (U/L) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|---|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 22,75 | 14,60 | 15,88 | 7,168 | Diferença=6,87 IC95%:1,61 a 12,14 P=0,0111 |
| Pós-tratamento | 22,51 | 15,90 | 16,79 | 8,600 | P=0,0550 |
| Significância (intragrupo) | P=0,7754 | | P=0,2018 | | |

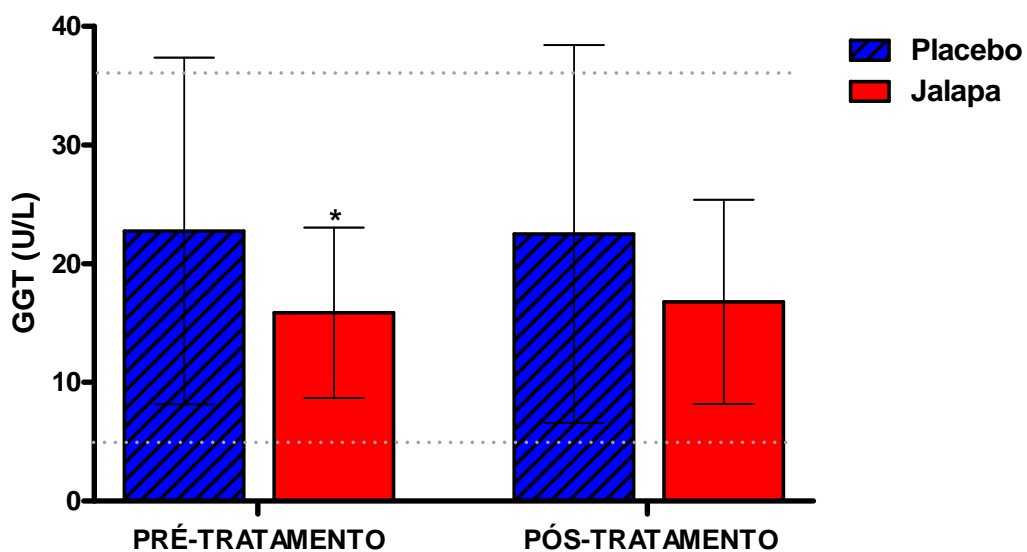


Figura 20 – Concentração sanguínea de gama glutamil-transferase (GGT) mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. * (P=0,0111): Jalapa menor que Placebo no período de pré-tratamento.

A albumina foi o último item avaliado para a toxicologia hepática. Em sua análise evidenciou-se que, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados. A tabela 20 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 21 ilustra esses achados.

Tabela 20 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de albumina (g/dl) referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 4,45 | 0,19 | 4,44 | 0,25 | P=0,9712 |
| Pós-tratamento | 4,42 | 0,20 | 4,43 | 0,23 | P=0,8205 |
| Significância (intragrupo) | P=0,3163 | | P=0,6310 | | |

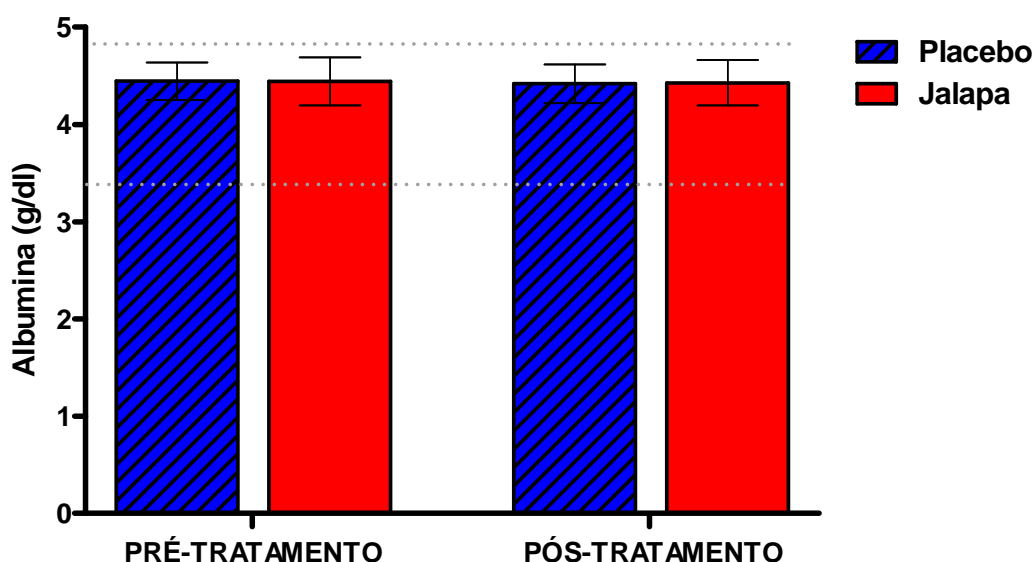


Figura 21 – Concentração sanguínea de albumina mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

4.2.3 Análise da função renal

As tabelas, 21, 22, 23 e as figuras 22, 23, 24 mostram a análise da função renal. Para esta avaliação foram mensurados os níveis de creatinina, bem como os eletrólitos sódio e potássio.

O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase. Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados. Não foram constatadas diferenças de significância estatística entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados.

Tabela 21 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de creatinina (mg/dl) referentes às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 0,69 | 0,13 | 0,65 | 0,11 | P=0,2230 |
| Pós-tratamento | 0,70 | 0,13 | 0,65 | 0,11 | P=0,1371 |
| Significância (intragrupo) | P=0,5388 | | P=1,0000 | | |

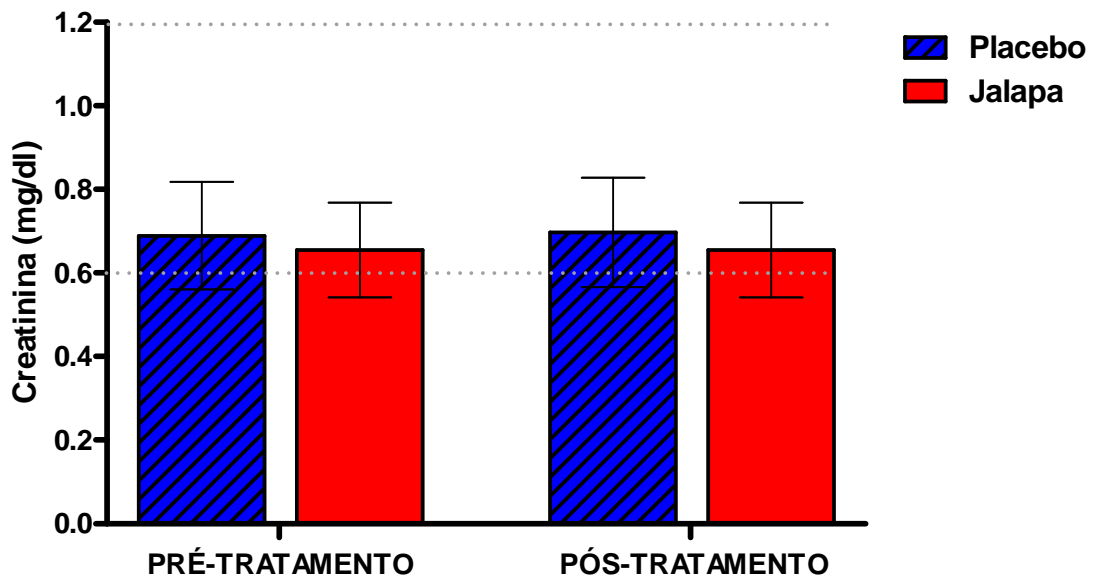


Figura 22 – Concentração sangüínea de creatinina mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

Tabela 22 – Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de sódio (mmol/dl) referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 139,34 | 1,79 | 139,47 | 1,89 | P=0,7559 |
| Pós-tratamento | 139,53 | 2,31 | 139,00 | 1,35 | P=1,0000 |
| Significância (intragrupo) | P=0,6296 | | P=0,8737 | | |

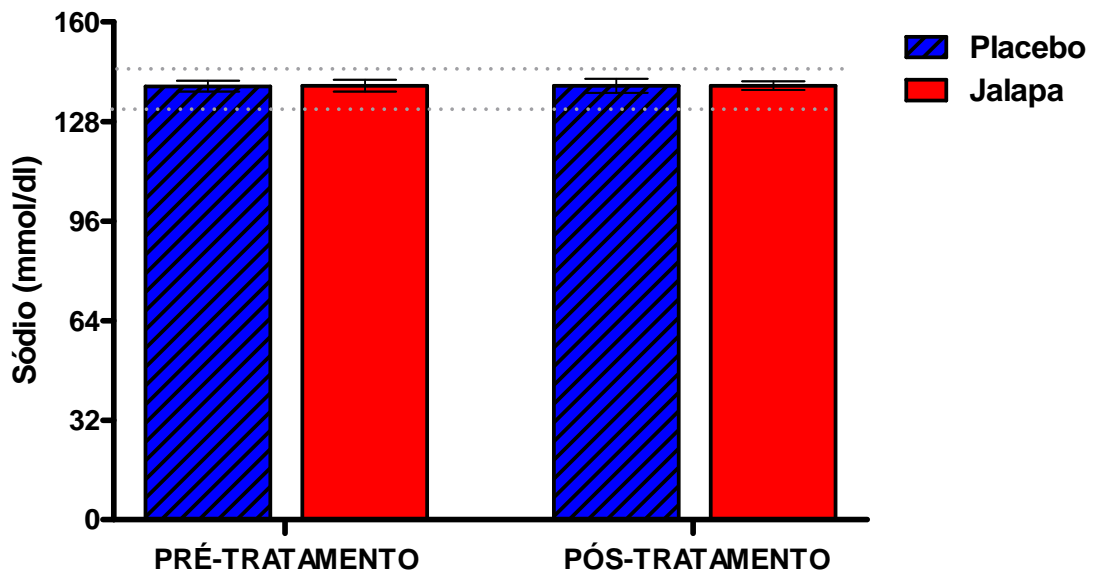


Figura 23 – Concentração sangüínea de sódio mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

Tabela 23 – Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de potássio (mmol/dl) referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------------------------|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 4,22 | 0,34 | 4,09 | 0,31 | P=0,0959 |
| Pós-tratamento | 4,12 | 0,30 | 4,14 | 0,28 | P=0,7847 |
| Significância (intragrupo) | P=0,0701 | | P=0,3766 | | |

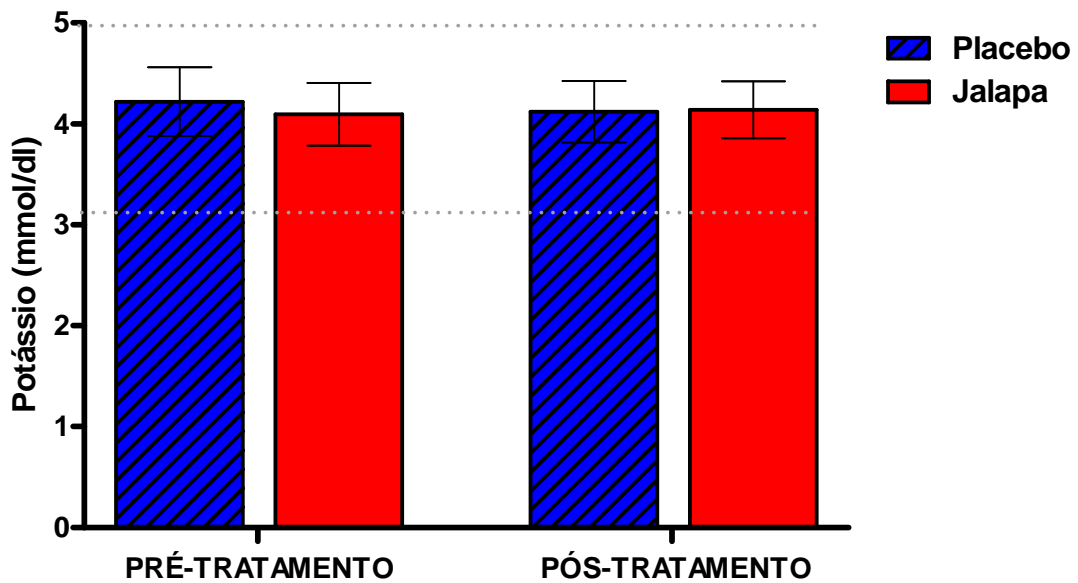


Figura 24 – Concentração sangüínea de potássio mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

4.2.4 Análise da função metabólica

Para a avaliação da função metabólica foram analisados os níveis séricos de glicose, bem como os eletrólitos sódio e potássio citados anteriormente na análise da função renal.

Foi utilizado para a análise estatística o teste de t para dados não emparelhados. Na análise intergrupos, constatou-se que, no pós-tratamento, a glicose mensurada no grupo **Jalapa** foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo. Todavia, na análise intragrupo, não foram observadas diferenças de significância estatística entre os períodos avaliados. A tabela 24 mostra a significância entre os grupos, bem como os valores das médias e desvio padrão. A figura 25 ilustra esses achados.

Tabela 24 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de glicose (mg/dl) referente às medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

| Fase | Placebo | | Jalapa | | Significância (intergrupos) |
|----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|---|
| | Média | Desvio padrão | Média | Desvio padrão | |
| Pré-tratamento | 86,87 | 7,85 | 84,97 | 7,38 | P=0,2125 |
| Pós-tratamento | 88,37 | 8,43 | 84,18 | 5,36 | Diferença=4,79 IC95%: 0,52 a 9,06 P=0,0286 |
| Significância (intragrupo) | P=0,0885 | | P=0,7174 | | |

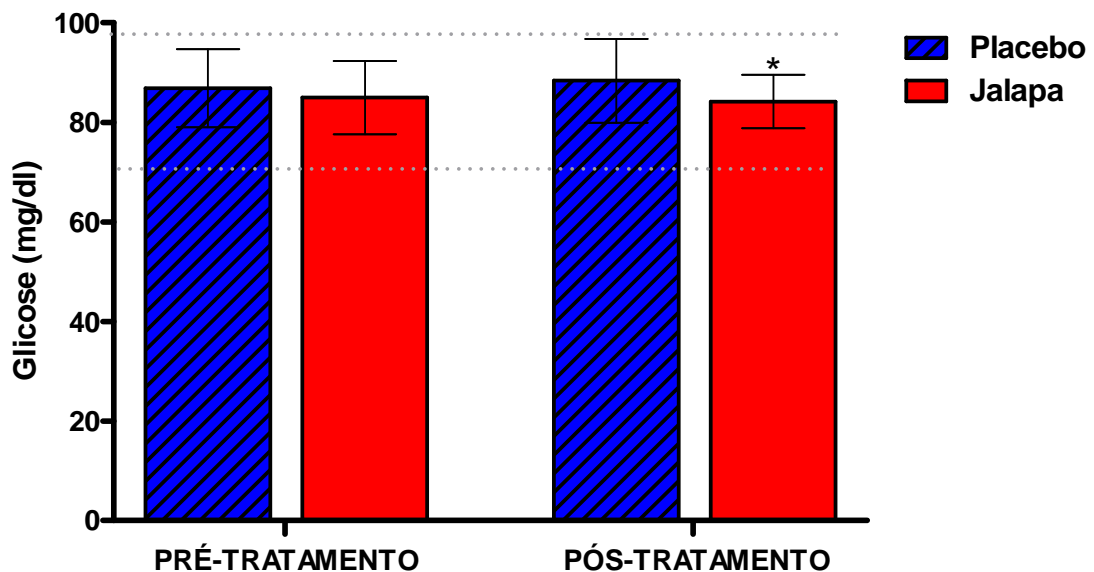


Figura 25 – Concentração sanguínea de glicose mensurada no pré e pós-tratamento nos sujeitos dos grupos Placebo e Jalapa. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * (P=0, 0286): Jalapa menor que Placebo no período de pós-tratamento.

4.3 Controle dos sinais vitais

Os sinais vitais foram verificados durante as fases de pré-tratamento (Pré), tratamento (T1, T2, T3, T4, T5) e pós-tratamento (Pós). O período de

tratamento teve duração de sete dias, entretanto as aferições dos sinais vitais foram verificadas durante 05 dias, nos outros dois dias o voluntário auto-administrava o fitoterápico em seu domicílio, não tendo como aferir os sinais vitais. Foram verificadas as medidas de pressão arterial, frequência de pulso e temperatura.

As figuras 26, 27, 28 e 29 ilustram as variações das medidas dos sinais vitais nas fases do tratamento nos dois grupos de estudo (Jalapa e Placebo).

O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi utilizado para comparar os grupos Placebo e Jalapa em cada tempo avaliado. A análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos num mesmo grupo, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois.

4.3.1 Pressão arterial sistólica

Nas comparações intergrupos (grupos diferentes) as medidas de pressão arterial sistólica (PAS) mostraram que em T1 (primeiro dia de tratamento), a PAS verificada no grupo **Jalapa** foi significativamente maior que a mensurada no grupo Placebo.

Na análise intragrupo (grupos iguais), verificou-se que, no grupo **Placebo**, a PAS medida em T3 (terceiro dia de tratamento) foi significativamente menor que a mensurada nos períodos de Pré e Pós-tratamento. Estes achados, porém não tem significado clínico.

A figura 26 ilustra as medidas de pressão arterial sistólica.

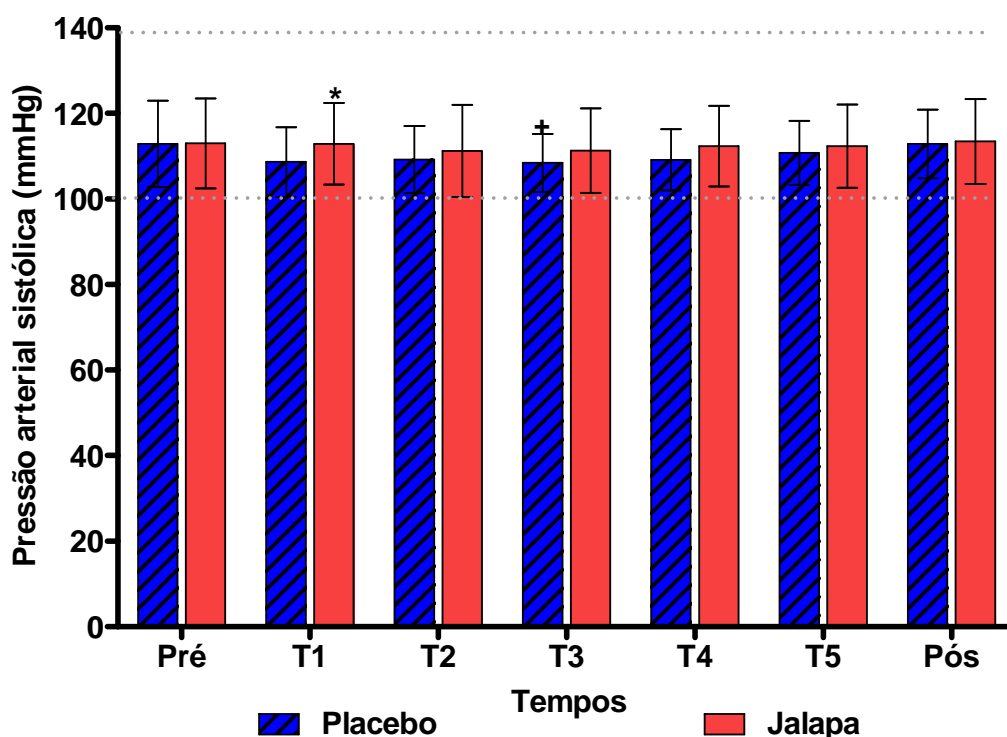


Figura 26 – Evolução temporal da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos Placebo e Jalapa. As medições foram efetuadas nas fases de pré-tratamento (Pré), durante o tratamento (T1, T2, T3, T4 e T5) e no período pós-tratamento (Pós). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * (P=0,0401): Jalapa maior que Placebo em T1. † (P<0,05): T3 menor que pré e pós-tratamento no grupo placebo.

4.3.2 Pressão arterial diastólica

Nas comparações intergrupos (grupos diferentes), não foram constatadas diferenças de significância estatística em nenhum dos tempos estudados (Pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento). Na análise intragrupo (grupos iguais), também não foram verificadas diferenças de significância estatística entre os tempos avaliados em nenhum dos grupos. A figura 27 ilustra a variação das medidas de pressão arterial diastólica (PAD) nos tempos avaliados.

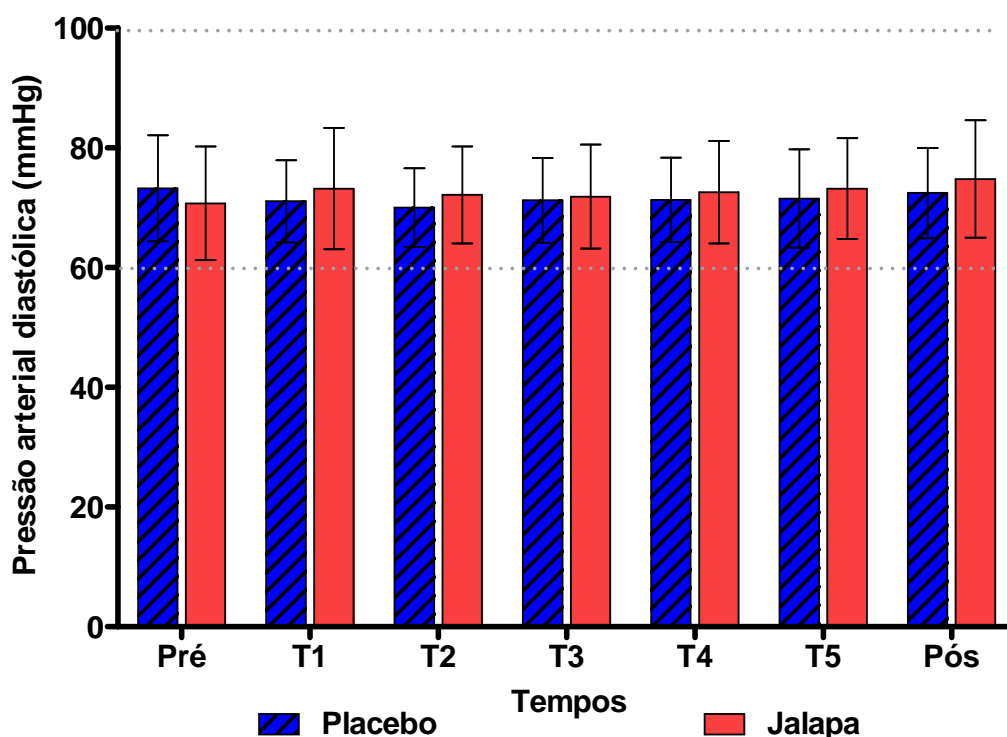


Figura 27 – Evolução temporal da pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos Placebo e Jalapa. As medições foram efetuadas na fase de pré-tratamento (Pré), durante o tratamento (T1, T2, T3, T4 e T5) e no período pós-tratamento (Pós). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos.

4.3.3 Pressão arterial média

Nas comparações intergrupos, não foi constatada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos tempos estudados. Na análise intragrupo, também não foram verificadas significância estatística entre os tempos avaliados em nenhum dos grupos. A figura 28 ilustra a variação das medidas de pressão arterial média (PAM) nos tempos avaliados.

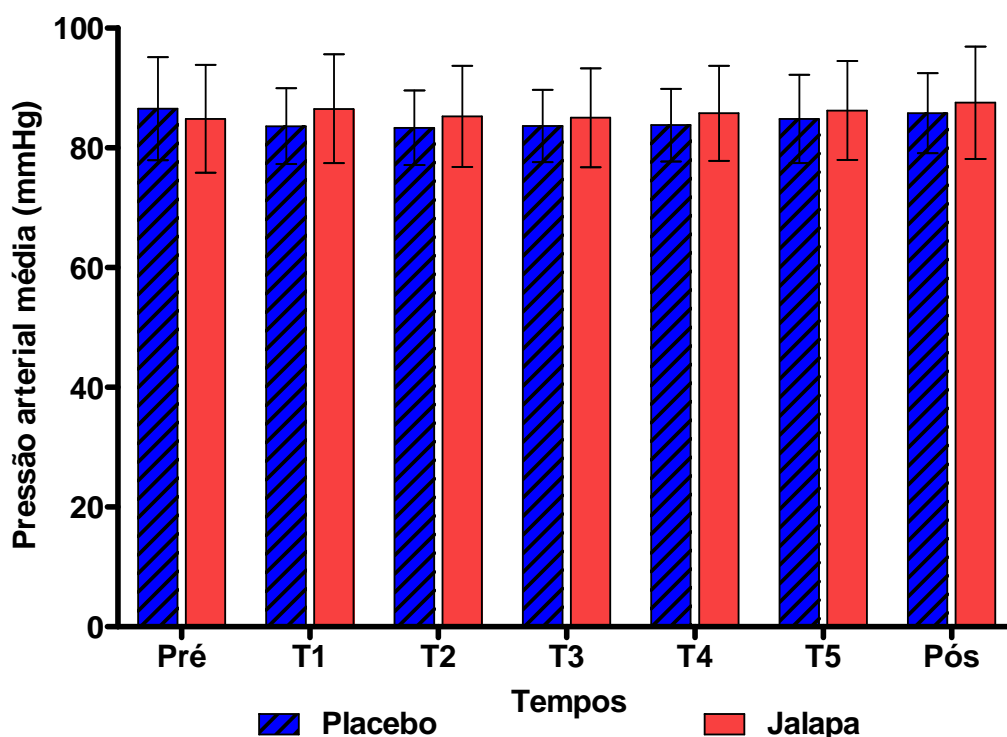


Figura 28 – Evolução temporal da pressão arterial média (PAM) nos grupos Placebo e Jalapa. As medições foram efetuadas na fase de pré-tratamento (Pré), durante o tratamento (T1, T2, T3, T4 e T5) e no período pós-tratamento (Pós). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. Valores de referência.

4.3.4 Frequência de pulso

Nas comparações intergrupos (grupos diferentes), constatou-se que, no Pós-tratamento, a Frequência de pulso verificada no grupo **Jalapa** foi significativamente maior que a mensurada no grupo Placebo.

Na análise intragrupo (grupos iguais), verificou-se que, no grupo **Placebo**, a frequência de pulso medida no Pré-tratamento foi significativamente menor que a mensurada no primeiro (T1) e terceiro (T3) dias de tratamento e segundo (T2) e quarto (T4) dias de tratamento.

Constatou-se ainda que no grupo **Placebo** a frequência de pulso observada no Pós-tratamento foi significativamente menor que a verificada no segundo (T2) e quarto (T4) dias de tratamento.

Embora na mensuração da frequência de pulso tenha ocorrido alguma diferença estatisticamente significativa, essas variações não tem significado clínico e todos os valores permaneceram dentro do faixa de normalidade.

A figura 29 ilustra as variações da mensuração da frequência de pulso nos tempos estudados.

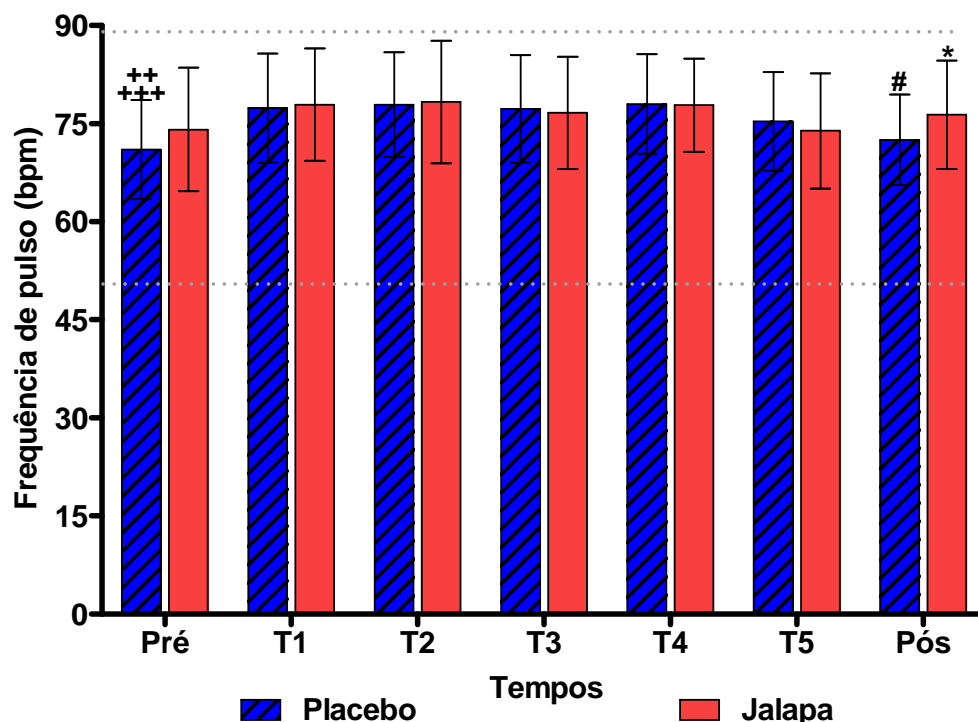


Figura 29 – Evolução temporal da frequência de pulso nos grupos Placebo e Jalapa. As medições foram efetuadas na fase de pré-tratamento (Pré), durante o tratamento (T1, T2, T3, T4 e T5) e no período pós-tratamento (Pós). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 sujeitos de ambos os grupos. * (P=0,0336): Jalapa maior que Placebo no período de pós-tratamento. ++ (P<0,01): pré-tratamento menor que T1 e T3 no grupo Placebo. +++ (P<0,001): pré-tratamento menor que T2 e T4 no grupo Placebo. # (P<0,05): pós-tratamento menor que T2 e T4 no grupo Placebo.

4.4 Eventos adversos

Alguns eventos adversos foram observados em 13 (34,21%) voluntários do grupo teste e em 13 (34,21%) voluntários do grupo placebo.

No grupo teste foram encontrados eventos adversos como tonturas (n=5), dor abdominal (n=5), cefaléia (n=2), pirose (n=1), dor torácica (n=1), erupção cutânea (n=1), sonolência (n=2) e astenia (n=1). No grupo placebo os eventos mais comuns foram tonturas (n=5), cefaléia (n=4), náuseas (n=4), dor abdominal (n=3), epigastralgia (n=1), pirose (n=1) e sonolência (n=1).

A tabela 25 mostra o número de eventos adversos relatados pelos voluntários de ambos os grupos, bem como a significância intergrupos. Os dados foram analisados pelo teste exato de Fisher que não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos eventos referidos.

Tabela 25 – Eventos adversos relatados pelos voluntários dos grupos Placebo e Jalapa.

| Evento | Grupo Placebo | Grupo Jalapa | Significância |
|-----------------|---------------|--------------|---------------|
| Astenia | 0 (0%) | 1 (2,63%) | 1, 0000 |
| Tonturas | 5 (13,16%) | 5 (13,16%) | 1, 0000 |
| Cefaléia | 4 (10,53%) | 2 (5,26%) | 0, 6745 |
| Náuseas | 4 (10,53%) | 0 (0%) | 0, 1151 |
| Sonolência | 1 (2,63%) | 2 (5,26%) | 1, 0000 |
| Dor torácica | 1 (2,63%) | 0 (0%) | 1, 0000 |
| Dor abdominal | 3 (7,89%) | 5 (13,16%) | 0, 7110 |
| Epigastralgia | 1 (2,63%) | 0 (0%) | 1, 0000 |
| Pirose | 1 (2,63%) | 1 (2,63%) | 1, 0000 |
| Erupção cutânea | 0 (0%) | 1 (2,63%) | 1, 0000 |

A tabela 26 refere o número de voluntários que relatou algum evento adverso, em ambos os grupos. Os dados foram analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença significativa entre os grupos Placebo e Jalapa em relação a proporção de voluntários que referiu algum evento adverso ($P = 1,0000$).

Tabela 26 – Ocorrência de algum evento adverso entre os voluntários dos grupos Placebo e Jalapa.

| Grupo | Eventos adversos | | Total |
|---------|------------------|---------|-------|
| | Presente | Ausente | |
| Jalapa | 13 (34,21%) | 25 | 38 |
| Placebo | 13 (34,21%) | 25 | 38 |
| Total | 26 | 50 | 76 |

Discussão

5 DISCUSSÃO

As plantas medicinais representam uma matéria-prima de certa forma barata, acessível, e eficaz no tratamento de diversas enfermidades. Porém a grande maioria dos medicamentos a base de plantas medicinais são utilizadas sem nenhum auxílio ou mesmo orientação de um profissional. São utilizados de forma empírica, apenas com o conhecimento popular repassado de geração em geração.

Entretanto sabemos que as plantas medicinais representam um importante papel na medicina moderna. Em primeiro lugar porque podem fornecer fármacos extremamente importantes, dificilmente obtidos de forma sintética, é o caso dos alcalóides da *Papaver somniferum* e dos glicosídeos cardiotônicos da *Digitalis spp*; em segundo lugar fornecem compostos menos tóxicos para o organismo e em terceiro lugar podem ser utilizados para a síntese de fármacos com atividades terapêuticas semelhantes a dos compostos originais (ROBBERS; SPEEDIE; TYLER, 1996).

Devido sua grande utilidade e grande aceitação na medicina moderna é necessário que os medicamentos fitoterápicos passem por estudos criteriosos a fim de serem verificados sua eficácia e segurança. Com isso a população poderá usar de forma segura estes fármacos, pois estará ciente da sua qualidade e quais efeitos adversos podem surgir com uso de determinado fitoterápico.

A Tintura de Jalapa (Aguardente alemã[®]) é um fitoterápico de grande uso popular comercialmente. É utilizada na forma de tintura e é bastante usada por sua atividade laxativa. Porém apesar de amplamente utilizada há muitos anos pela população como fitoterápico existe um déficit muito grande de estudos farmacológicos e toxicológicos em relação à *Operculina alata*.

Um estudo realizado por Fonteles *et al.* (2008) mostrou que a Tintura de Jalapa (Aguardente Alemã[®]) é um fitomedicamento de amplo uso, principalmente pela população idosa. Entretanto, o seu uso é feito de forma indiscriminada, onde não há um controle das doses administradas; o medicamento é utilizado para várias enfermidades, sem comprovação científica de sua eficácia para tal fim; não sendo utilizada como laxante, sua principal indicação.

A *Operculina alata* apresenta em sua constituição uma resina que atua como um mecanismo de defesa contra insetos parasitas. Esta resina seria

responsável por sua função laxativa e irritante no intestino. Isto classifica a Jalapa como um laxante estimulante drástico (TESKE; TRENTINI, 1997).

Com a finalidade de comprovar a toxicologia clínica deste fitoterápico, foram selecionados 76 voluntários com quadro de constipação intestinal funcional para participarem do estudo com a administração de 15 ml de Tintura de Jalapa por dia, durante sete dias ininterruptos.

Todos os voluntários toleraram bem a medicação sem apresentar sinais de toxicidade. Não foram encontrados na literatura estudos clínicos que comprovassem a segurança da Tintura de Jalapa. Porém um estudo de toxicologia realizado em animais mostrou que a Tintura de Jalapa possui baixa toxicidade por via oral não interferindo na fertilidade, gestação, desenvolvimento embrionário, desempenho reprodutivo, parâmetros bioquímicos e hematológicos e na morfologia dos órgãos nas doses usadas (GONÇALVES *et al.*, 2007).

Com o intuito de avaliar a toxicologia da tintura de Jalapa foram avaliados exames laboratoriais e exame clínico dos voluntários, bem como mensuração dos sinais vitais. O exame clínico dos voluntários e a mensuração dos sinais vitais foram realizados na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) em horário previamente marcado com o voluntário; os exames laboratoriais foram realizados em todos os voluntários e foram feitos pelo Laboratório Louis Pasteur, tanto no período de pré-tratamento como no pós-tratamento.

A massa corporal dos voluntários foi mensurada no período de pré e pós-estudo. Apesar de sua atividade laxante a massa corporal dos voluntários permaneceu inalterada no período de pós-estudo, não tendo diferença estatisticamente significativa.

Para a avaliação da toxicologia a nível sanguíneo foi realizado um hemograma completo em todos os voluntários. Através do hemograma foram analisados parâmetros de extrema importância para a toxicologia da tintura de jalapa, entre eles, dosagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas.

O exame das **hemácias** é uma importante medida na avaliação da anemia ou da policitemia, pois determina o número total de eritrócitos em microlitro de sangue. O **hematócrito** mede indiretamente a massa de hemácias, os resultados são expressos como a porcentagem de hemácias por volume no sangue total. É uma medida importante na avaliação da anemia ou policitemia. A **hemoglobina** é o

principal componente dos eritrócitos e serve como veículo para o transporte de oxigênio e gás carbônico (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

A contagem total de **leucócitos** circulantes é diferenciada de acordo com os cinco tipos de leucócitos, cada qual com uma função específica. Os leucócitos combatem a infecção e defendem o organismo por um processo denominado fagocitose. Eles também produzem, transportam e distribuem anticorpos como parte da resposta imune para uma substância estranha, o antígeno (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

Alguns trabalhos clínicos relatam os efeitos de algumas drogas na produção e maturação das células da medula óssea, havendo relatos de indução de anemia hemolítica e diminuição do número de plaquetas (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2005). Entretanto os resultados deste estudo não revelaram alterações hematológicas em ambos os grupos em nenhum momento, não refletindo sinais de toxicidade, além disso, não foi encontrado na literatura nenhum indício de que os componentes da Tintura de Jalapa provocassem alterações nas células sanguíneas.

Para a avaliação da função hepática foi realizada a dosagem de parâmetros como, TGO, TGP, GGT, FA, bilirrubina total e frações e dosagem de albumina. Isto se deve ao fato de inúmeros estudos de toxicidade hepática e renal mostrar alguma alteração nesses parâmetros induzidas por medicamentos em geral (MILLER, 1995).

Não houveram indícios de hepatotoxicidade ocasionada pelo fitoterápico e nenhum voluntário relatou queixa compatível com doença hepática durante a anamnese e exame físico realizados. Na análise dos exames laboratoriais os valores de alguns parâmetros tiveram alguma significância estatística, como na dosagem dos níveis de bilirrubina total e frações.

As transaminases são marcadores da lesão hepatocelular. A alanina aminotransferase (ALT) ou **transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)** é encontrada em altas concentrações no fígado e em concentrações relativamente baixas no coração, músculo e rim. A aspartato transaminase (AST) ou **transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO)** está presente em tecidos de elevada atividade metabólica. É liberada na circulação sanguínea após lesão ou morte das células. Este exame é utilizado para avaliar hepatopatia e cardiopatia (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

A **GGT** ou gama-glutamiltanspeptidase (GGTP) está presente principalmente no fígado, rim e pâncreas. Apesar do fato de que o rim tem o maior nível desta enzima, o fígado é considerado a fonte de atividade sérica normal. Sua elevação representa a alteração laboratorial mais freqüente nas doenças hepatobiliares de natureza inflamatória e tóxica (MILLER, 1995).

A **fosfatase alcalina (ALP)** é uma enzima que se origina principalmente no osso, fígado e placenta, com alguma atividade no rim e no intestino. Após a puberdade, a ALP tem origem principalmente hepática. É usada como indicador de doença hepática e óssea quando correlacionada com outros achados clínicos (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

A **bilirrubina** é um pigmento, e resulta do catabolismo da hemoglobina após a destruição normal ou patológica das hemácias. Algumas drogas podem lesar o parênquima hepático causando icterícia e acúmulo de bilirrubina plasmática (MILLER, 1995).

A **albumina** trata-se de uma proteína plasmática produzida pelo fígado. No caso de uma grave hemorragia ou inadequação de produção em relação à demanda como nos traumas graves, sepses, hipermetabolismo e desnutrição pode haver um déficit desta proteína. Sendo a produção de albumina dependente do fígado, uma alteração a nível hepático pode levar a alteração nos valores laboratoriais de albumina, daí a importância da mensuração de albumina em estudos toxicológicos (MORAES; FUCHS, 2004).

Ao se avaliar os níveis de bilirrubina foi constatada uma diminuição na dosagem desses parâmetros laboratoriais no período de pós-tratamento, no grupo jalapa. Esta diminuição na dosagem de bilirrubina além de ser considerada pequena manteve os valores dentro da faixa de normalidade, não tendo nenhum significado clínico. Não foi encontrado na bibliografia pesquisada nenhum achado sobre alterações hepáticas ocasionadas pelos componentes da tintura de Jalapa.

Para a avaliação da função renal foram mensurados os níveis de creatinina sérica, além dos eletrólitos sódio e potássio. Não foram encontradas alterações de significância estatística em nenhum desses parâmetros laboratoriais. Na literatura foi encontrado na constituição da raiz de jalapa um agente diurético, manitol (TESKE; TRENTINI, 1997), este favorece a excreção de sódio e água, mesmo assim não ocorreu diminuição nos valores dos eletrólitos sódio e potássio em nenhum dos grupos.

A **creatinina** é um produto intermediário na degradação do fosfato de creatinina muscular resultante do metabolismo energético e é removida do corpo pelos rins. Um distúrbio da função renal reduz a excreção de creatinina. Os níveis de creatinina permitem avaliar aproximadamente a taxa de filtração glomerular. Este teste diagnostica o comprometimento da função renal (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

As dosagens séricas de **sódio** e **potássio** são importantes para a avaliação das funções renal e metabólica. O corpo está adaptado para a excreção eficiente de potássio. Os íons potássio e sódio são particularmente importantes no controle renal do equilíbrio hidroeletrolítico. Este exame avalia desequilíbrios ácido-básicos e hídricos. A função primária do sódio consiste em manter a pressão osmótica e o equilíbrio ácido-básico. As determinações dos níveis plasmáticos de sódio detectam alterações do equilíbrio hídrico, e não do equilíbrio do sódio. Os níveis de sódio são usados para determinar os eletrólitos, os equilíbrios ácido-básico e hídrico, intoxicação hídrica e desidratação (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

Os índices glicêmicos dos voluntários submetidos ao tratamento com a tintura de jalapa em ambos os grupos, sofreram uma pequena alteração significativa em relação ao pré-tratamento com diminuição dos níveis glicêmicos, porém sem significado clínico.

Os níveis séricos de **glicose** são importantes como parâmetros metabólicos, uma vez que a glicose é formada pela digestão de carboidratos e conversão de glicogênio em glicose pelo fígado. Seus níveis são regulados por dois hormônios que são o glucagon e a insulina, liberados na circulação quando ingerimos alimentos ricos em glicose (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

Para Teske e Trentini (1997) a cafeína está presente na raiz de *Operculina alata*. Na literatura encontramos que a cafeína possui ação hiperglicemiante (ABRAMS, 2006), porém não foi referido em que concentração a cafeína estaria presente na raiz de Jalapa e não se sabe ao certo se isto poderia gerar aumento dos níveis de glicemia a longo prazo.

Foi demonstrada na análise fitoquímica da raiz de Jalapa que o manitol faz parte da constituição deste fitomedicamento (TESKE; TRENTINI, 1997). O manitol é um composto classificado como diurético que facilita a excreção de sal e água, o que poderia ocasionar uma diminuição da pressão arterial, porém os valores

das pressões arteriais dos voluntários permaneceram dentro dos padrões de normalidade.

Como visto anteriormente, a cafeína também é um composto que foi isolado na análise fitoquímica da raiz de Jalapa. A cafeína é classificada como xantina e tem diversas ações farmacológicas, entre elas, o aumento da frequência cardíaca (ABRAMS, 2006). Foi verificado que no grupo Jalapa no período de pós-tratamento houve um aumento significativo na frequência cardíaca em comparação ao grupo placebo, porém os valores permaneceram dentro dos valores de referência, não tendo significado clínico.

Alguns eventos adversos foram observados com o uso da Tintura de Jalapa e de acordo com Guzzo (2004) estes podem ser classificados em atribuídos, possíveis, prováveis e não atribuídos ao medicamento.

No grupo **Jalapa** um voluntário (2,63% - vol. 18) relatou episódio de dor abdominal em hipocôndrio direito. O episódio de dor abdominal relatado pelo voluntário ocorreu devido ao fato de o mesmo ter diagnóstico de litíase biliar. A litíase biliar ou cálculos biliares se formam na vesícula biliar a partir de constituintes sólidos da bile. Estes cálculos podem gerar sintomas como desconforto gástrico, distensão abdominal e dor em quadrante superior direito do abdome (DANI; CAMARA, 2006). O quadro de dor abdominal relatado por este voluntário surgiu por razões alheias ao medicamento. Por esta razão o evento dor abdominal neste voluntário não foi atribuído ao uso deste fitoterápico.

No grupo **Jalapa**, um voluntário (2,63% - Vol. 44) relatou dor torácica que se irradiava para o pescoço, surgindo repentinamente. Este mesmo voluntário relatou já ter sentido este evento em momentos anteriores, antes do uso do medicamento estudado. Entretanto como este evento se repetiu por 04 dias consecutivos e surgia após o voluntário tomar o fitoterápico, este evento foi classificado como possivelmente atribuído ao uso da Tintura de Jalapa.

O evento adverso tonturas foi relatado por cinco voluntários (13,15%-Vols. 08, 24, 42, 45 e 50) do grupo **Jalapa**. Este episódio ocorreu provavelmente devido ao veículo hidro-alcoólico 50% que faz parte da composição da Tintura de Jalapa. Este evento era relatado pelos voluntários logo após a administração do medicamento e perdurava por cerca de 10 a 30 minutos. O mesmo evento também foi relatado no grupo **Placebo** em cinco voluntários (13,15% - Vols. 15, 29, 43, 73 e 76). Os voluntários relataram este episódio durante todos os dias de administração

do fitoterápico. Devido às características deste evento, o mesmo foi classificado como provavelmente atribuído ao uso do medicamento.

No grupo **Jalapa** ocorreu um episódio de pirose (2,63% - Vol. 35) e quatro episódios de dor abdominal (10,52% - Vol. 23, 35, 58 e 59) possivelmente atribuídos ao uso do fitoterápico. As queixas de dor abdominal foram relatadas pelos voluntários como dor em cólica e esta ocorria momentos antes de evacuar e ao evacuar. A raiz de Jalapa é composta de alguns ácidos como, o ácido palmítico, málico e caféico que podem gerar algum desconforto gástrico (TESKE; TRENTINI, 1997). Além disso, o próprio álcool constituinte da Tintura de Jalapa poderia gerar alguma irritação gastrointestinal através da estimulação das secreções gástricas, excitando os nervos sensoriais na mucosa gástrica e promovendo a liberação de gastrina e histamina (FLEMING; MIHIC; HARRIS, 2005).

Outro importante constituinte da raiz de Jalapa e principal substância envolvida em seu mecanismo de ação é a resina, presente em considerável quantidade (15 a 18%) e responsável por sua ação como laxante estimulante. Esta resina apresenta glicosídeos que ao entrarem em contato com a bile hidrolisam-se em ácidos graxos que irritam a mucosa intestinal aumentando o peristaltismo e facilitando a evacuação (TESKE; TRENTINI, 1997). Esta ação pode gerar algumas desordens gástricas, como por exemplo, a dor abdominal em cólica relatada pelos voluntários.

Ainda em se tratando de desordens gástricas, foi relatado no grupo **Placebo** um (2,63%-Vol. 21) episódio de pirose, um (2,63%-Vol. 05) episódio de dor epigástrica, três (7,89 %-Vols. 30 32 e 73) episódios de dor abdominal e quatro (10,52%-Vols. 12, 15, 30 e 37) episódios de náuseas. Estas queixas podem estar associadas à ação irritativa gástrica do álcool presente também no medicamento placebo.

Foram relatados ainda pelos voluntários do grupo **Jalapa** dois episódios de cefaléia (5,26%-Vols. 35 e 58), dois episódios de sonolência (5,26%-Vols. 24 e 53) e um voluntário apresentou astenia (2,63%-Vol. 35). Estes eventos podem estar relacionados com o teor de álcool encontrado na Tintura de Jalapa; já que o álcool ao atuar como depressor do Sistema Nervoso Central (SNC) pode causar diversos efeitos tais como, sonolência, hipoatividade, fadiga e em alguns casos cefaléia de intensidade leve à severa dependendo da dose ingerida (FLEMING; MIHIC; HARRIS, 2005; ABRAMS, 2006).

Estes mesmos episódios de cefaléia e sonolência também foram relatados no grupo **Placebo**. O evento cefaléia foi referido por quatro voluntários (10,52%-Vols. 15, 17, 21 e 32) e um voluntário (2,63%-Vol. 65) referiu sonolência.

No grupo **Jalapa** um voluntário (2,63%-Vol. 14) apresentou erupções pápulo eritematosas no 2º dia de pós-estudo; podendo este evento estar possivelmente atribuído ao uso do medicamento, já que o voluntário não havia tomado nenhum outro medicamento no período de estudo, e este evento pode ter ocorrido como uma possível reação alérgica ao fitoterápico administrado.

O eritema é uma lesão alérgica eritematopigmentar arredondada que inicialmente tem halo eritematoso e periodicamente se reascende sempre no mesmo local. A lesão costuma ser única, situar-se na pele, e em casos intensos pode haver formação de bolhas. Em casos de reações alérgicas a medicamentos esta lesão pode desaparecer espontaneamente ao suspender a medicação e pode retornar caso haja nova administração do fármaco que desencadeou a reação alérgica (EPSTEIN *et al.*, 2004).

Outro estudo realizado por Vasconcelos (2004) com o fitoterápico Tamaril, composto da associação de cinco plantas medicinais: *Cássia fistula* (extrato mole), *Cássia angustifolia* (Sene), *Coriandrum sativum* L., *Glycyrrhiza glabra* L. e *Tamarindus indicus* L. (extrato mole) todos com conhecida ação laxativa, mostrou assim como a Tintura de Jalapa que este fitomedicamento foi seguro para uso humano na dose utilizada tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista genotóxico. Seus efeitos adversos assim como os da Tintura de Jalapa foram semelhantes, incluindo dor abdominal, náuseas e pirose. Isto mostra que estes eventos adversos são característicos de fitomedicamentos com atividade laxativa.

Outro evento que ocorreu com a administração deste fitoterápico foi à diarreia, evento este que não ocorreu com a Tintura de Jalapa, provavelmente porque a Tintura de Jalapa foi administrada em voluntários com diagnóstico de constipação intestinal funcional ao contrário do fitoterápico Tamaril que foi administrado em voluntários sem este diagnóstico.

Em um estudo experimental realizado por Gonçalves *et al.* (2007) em camundongos mostrou que o fitoterápico Tintura de Jalapa utilizado nas doses aguda e crônica foi seguro nas doses utilizadas, não alterando os valores dos exames laboratoriais e a morfologia dos órgãos dos animais estudados.

Fonteles *et al.* (2008) avaliou as queixas de usuários da Tintura de Jalapa numa Unidade básica de saúde. A grande maioria dos usuários tratava-se de pessoas idosas que utilizaram o fitoterápico para diversas enfermidades e sem nenhum controle; estes usuários não relataram nenhum evento adverso em relação ao uso da Tintura de Jalapa.

Os eventos adversos relatados pelos voluntários submetidos ao estudo da Tintura de Jalapa Sobral[®] foram classificados quanto à intensidade como leves por serem facilmente tolerados e por não interferirem nas atividades cotidianas dos voluntários.

Entretanto sabemos que existem poucos estudos em relação à toxicologia clínica de fitoterápicos, sendo de extrema importância que seja realizado um maior número de pesquisas com estes medicamentos considerados “naturais” pela população em geral.

Considerações Finais

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo observamos que o fitoterápico, Tintura de Jalapa mostrou-se seguro para uso em voluntários sadios com diagnóstico de constipação intestinal. Os resultados dos exames laboratoriais evidenciaram que este fitoterápico é seguro para uso em humanos na dose utilizada, não alterando os resultados dos exames laboratoriais e mantendo os parâmetros dentro da faixa de normalidade.

O fitoterápico, Tintura de Jalapa foi avaliado em voluntários com história de constipação intestinal aguda. Esta medida foi adotada com o intuito de comprovar sua segurança nos próprios consumidores deste produto, que serão os pacientes com quadro de constipação intestinal. O fitoterápico foi utilizado em dose com ação purgativa, que poderia causar distúrbios gastrointestinais como diarreia, se usado em voluntários não constipados.

A toxicologia da Tintura de Jalapa foi comparada ao placebo, durante esse período os voluntários ficaram sem tomar nenhum outro medicamento sendo este outro motivo do curto tempo de duração do estudo.

Os eventos adversos mostraram-se de acordo com os efeitos farmacológicos do fitomedicamento e foram considerados leves não interferindo com a qualidade de vida dos voluntários. Os eventos adversos relatados com maior intensidade estavam relacionados ao veículo hidroalcoólico da Tintura de Jalapa como, cefaléia, tonturas e sonolência.

Ressaltamos que houve dificuldade para a avaliação dos resultados desse estudo, pois não há na literatura nenhuma referência sobre a avaliação toxicológica da tintura de Jalapa em humanos, havendo apenas estudos experimentais em animais.

Com isso podemos concluir que ainda existe uma grande escassez de estudos envolvendo fitoterápicos, sendo necessário um maior número de ensaios clínicos que avaliem a toxicologia e também a eficácia dos fitomedicamentos, que são bastante utilizados pela população em geral.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

O fitotermicamento Tintura de Jalapa, contendo a raiz de *Operculina alata*, mostrou-se seguro para uso em humanos na dose de 15 mL, que corresponde a 3g de raiz de Jalapa em pó, ao dia durante sete dias ininterruptos, administrado em voluntários com diagnóstico de constipação intestinal funcional.

Referências

REFERÊNCIAS

ABRAMS, A. C. Transtornos de abuso de substâncias. In:_____. **Farmacoterapia clínica: princípios para a prática de enfermagem**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.15, p. 265-250.

ALMEIDA, E. R. **Plantas medicinais brasileiras**. São Paulo: Hemus, 1993.

ALVES, N. D. C. **Avaliação da adequação técnica das indústrias de medicamentos fitoterápicos e officinais do Estado do Rio de Janeiro a partir dos instrumentos regulamentatórios específicos**. Dissertação (Mestrado) - Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz; 2004.

AMBROGINI, O. J.; MISZPUTEN, S. J. Constipação intestinal crônica. **Rev. Bras. Med.**, v. 59, n. 6, p. 133-139, 2002.

ANDRE, S. B.; RODRIGUEZ, T. N.; MORAES FILHO, J. P. Constipação Intestinal. **Rev. Bras. Med.** v. 57, n. esp., p. 53-56, 58-9, 62-3, 2000.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3. ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.

BACELLAR, M. S.; BARAVIERA, A. C.; ALMEIDA, M. G.; KISS, D. R. Colectomia total: Indicações e complicações. **Rev. Bras. Coloproctol.**, v. 21, n. 2, p. 84-87, 2001.

BRANDÃO, A. B. M. Laxativos e antidiarréicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 61, p. 814-823.

BRANDÃO, M. G. L.; COSENZA, G. P.; MOREIRA, R. A.; MONTE-MOR, R. L. M. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Rev. Bras. Farmacogn.** , v. 18, n. 1, p. 127-134, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Resolução nº. 116, de 08 de agosto de 1996a**. Normas para estudo de toxicidade e da eficácia de produtos fitoterápicos. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/flora/portarias/116_96.pdf>. Acesso em: 8 ago 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de agosto de 1996b**. Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://www.iesc.ufrj.br/Resolu%E7%E3o_196_96.pdf>. Acesso em: 8 ago 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº. 19 de 07 de abril de 1986. Torna obrigatório o registro na DINAL das especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás que não contenham indicações no rótulo. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao Medicamento**. Florianópolis: Ed. UFSC,1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº. 17, de 24 de fevereiro de 2000**. Dispõe sobre registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/17_00rdc.htm>. Acesso em: 8 ago 2008.

BRASIL. **Resolução nº 48 de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>>. Acesso em: 08 ago 2008.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CÉSAR, M. A. P.; UEMURA, L. A.; PASSOS, M. P. S.; BASSI, D. G.; PAULA, P. R. Colectomias no tratamento cirúrgico da constipação intestinal crônica: relato de quatro casos. **Rev. Bras. Coloproctol.**, v. 28, n. 2, p. 241-245, 2008.

CHAN, A. O. N.; HUI, W. M.; LEUNG, G.; HU, W. H. C.; LAM, S. K. WONG, B. C. Y. Efficacy of Tegaserod for functional constipation in Chinese subjects: a randomized double-blind controlled trial in an single centre. **Aliment. Pharmacol. Ther.,apeutics**, v. 25, n. 4, p. 463-469, 2007.

CRUZ, G. L. **Dicionário de plantas úteis do Brasil**. 4. ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 1980. p.104-105.

DANI, R.; CAMARA, H. E. B. Litíase biliar. In: DANI, R. **Gastroenterologia essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 79, p. 814-823.

DANTAS, R. O. Diarréia e constipação intestinal. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 37, p. 262-266, 2004.

D'ARCY, P. F. Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part 1. Adverse reactions. **Adverse Drug React. Toxicol. Rev.**, v. 10, n. 4, p. 189- 208, 1993.

DROSSMAN, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. **Gut**, v. 45, Suppl. 2, p. II1-15, 1999.

ELDIN, S. DUNFORD, A. **Fitoterapia na atenção primária a saúde**. São Paulo: Manole, 2001.

FISCHBACH, F.T. **Manual de enfermagem: exames laboratoriais e diagnósticos**. In.:____. Exames de sangue: hematologia e coagulação. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap.2. p. 24-91.

FLEMING, M.; MIHIC, S. J.; HARRIS, R. A. Etanol. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Eds.). **Goodman & Gilman's: As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. cap. 18, p. 325-364.

FONTELES, M. M. F.; VENÂNCIO, E. T.; RIOS, E. R. V.; BESSA, B. M. B.; FRANCELINO, E. V.; CARVALHO, D. M. S.; COELHO, H. L. L. Vigilância pós-comercialização da Aguardente Alemã ® (Operculina macrocarpa e Convolvulus scammonia). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, Supl., p. 748-753, 2008.

FREITAS, J. A.; TACLA, M. Constipação Intestinal. In: DANI, R. **Gastroenterologia essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 39, p. 403-415.

GILMAN, G. A.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **The Goodman & Gilman's Pharmacological basis of therapeutics**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

GLENNY, H.; NELMES, P. **Handbook of clinical drug research**. Oxford: Blakwell, 1996.

GOFF, J. **As doenças têm história**. 2. ed. Lisboa: Terramar, 1997.

GONÇALVES, E. S. **Avaliação toxicológica pré-clínica do extrato hidroalcoólico da *operculina alata* (Ham.) Urban.** Dissertação (Mestrado) - Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.

GONÇALVES, E. S.; SILVA, E. J. R.; AGUIAR, F. J. ; DIMECH, G. S.; ROLIM-NETO, P. J. ; FRAGA, M. C. C. A.; LAFAYETTE, S. S. L.; WANDERLEY, A. G. Avaliação Toxicológica Crônica Do Extrato Hidroalcoólico (EHA) de *Operculina alata* (Ham.) Urban sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em Ratas Wistar. **Latin Am. J. Pharm.**, v. 26, n. 3, p. 369-374, 2007.

GRADY, D.; CUMMINGS, S. R.; HULLEY, S. B. Delineamentos alternativos para ensaio clínico e tópicos relacionados à implementação. In: HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. cap.11, p.181-200.

GRAMS, W. F. M. P. **Plantas medicinais de uso popular em cinco distritos da Ilha de Santa Catarina- Florianópolis, SC.** Dissertação (Mestrado) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1999.

GRANDY, J.; JOUBERT, P. **Handbook of phase I/II clinical drug trials.** New York: CRC Press, 1997.

GUZZO, G. C. **Perfil dos eventos adversos registrados nos estudos de bioequivalência realizados na Unidade de Farmacologia Clínica no período de 2000 a 2003.** Dissertação (Mestrado) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - ICH – Harmonised Tripartite Guideline. **Clinical safety data management:** definitions and standards for expedited reporting E2A. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1994 by the ICH Steering Committee. Disponível em: <<http://www.bcg-usa.com/regulatory/docs/ich/ICHE2A.pdf>>. Acesso em: 8 ago 2008.

JAFRI, S.; PASRICHA, P.J. Agentes utilizados para diarreia, prisão de ventre e doença inflamatória intestinal: agentes utilizados para doença biliar e pancreática. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Eds.). **Goodman & Gilman's: as bases farmacológicas da terapêutica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

LEMBO, A.; CAMILLERI, M. Chronic constipation. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 14, p. 1360-1368, 2003.

LIMA, L. R.; XAVIER, H. S.; MEIRA, J. L.; ROLIM NETO, P. J. Desenvolvimento e validação da metodologia de quantificação gravimétrica de resina glicosídica em fitoterápicos contendo *Operculina macrocarpa* L. Urban (Convolvulaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 16, n. 4, p. 562-567, 2006.

LOPES, A. C.; VICTORIA, C. R. Ingestão de fibra alimentar e tempo de trânsito colônico em pacientes com constipação intestinal. **Arq. Gastroenterol.**, v. 45, n. 1, p. 58-63, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** São Paulo: Instituto Plantarum; 2002.

MARGOTTA, R. **História ilustrada da medicina.** São Paulo: Manole, 1998.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. **Plantas medicinais.** Viçosa: Ed. UFV, 2000.

MATOREN, M. **The clinical research process in the pharmaceutical industry.** New York: Marcel Dekker, 1994.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil.** 2. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2000.

MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil.** 3. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007, p. 146-148.

MCKEAGE, K.; PLOSKER, G. L.; SIDDIQUI, M. A. Lubiprostone. **Drugs**, v. 66, n. 6, p. 873-879, 2006.

MEITNERT, C. **Clinical trials- design, conduct and analysis.** Oxford: Oxford University Press, 1986.

MELLO, E. D.; WANNMACHER, L. Laxativos e antidiarréicos. In.: FUCHS, D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, cap. 55, p. 542-548.

MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. Avaliação da atividade laxante de *Operculina macrocarpa* L. Urban (Convolvulaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 14, n.2, p.105-109, 2004.

MISZPUTEN, S. J. Constipação intestinal. In:_____. **Gastroenterologia: guias de medicina ambulatorial e hospitalar.** UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole, 2002. cap.18, p. 203-215.

MORAES, R. S.; FUCHS, F. D. Fármacos usados em choque. In: FUCHS F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 55, p. 731-743.

MOTULSKY, H. **Intuitive biostatistics.** Oxford: Oxford University Press, 1995.

OGA, S. **Fundamentos de toxicologia.** São Paulo: Atheneu, 1996. p. 89-90.

ORR, K. K. Lubiprostone: a novel chloride channel activator for the treatment of constipation. **Formulary**, v. 41, p. 118-129, 2006.

PARE, P.; FERRAZI, S.; THOMPSON, W. G.; IRVINE, E. J.; RANCE, L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics and predictors of health care seeking. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 96, n. 3, p. 3130-3137, 2001.

PEPIN, C.; LADABAUM, U. The Yield of endoscopy in with constipation: survey of University Hospital, a public country hospital, and a Veterans Administration Medical Center. **Gastrointest. Endosc.**, v. 56, n. 3, p. 325-332, 2002.

PEREDA-MIRANDA, R.; BAH, M. Biodynamic constituents in the Mexican morning glories: purgative remedies transcending boundaries. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 3, n. 2, p. 111-131, 2003.

PHILLIPS, O.; GENTRY, A. H. The useful plants of Tambopata, Peru: I. Statistical hypotheses tests with a new quantitative technique. **Econ. Bot.**, v. 47, n. 1, p. 15-32, 1993.

PINTO, C. A.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, U. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, n. 1 supl., p. 45-61, 2002.

POCOCK, J. **Clinical trials**: a practical approach. 4. ed. Chichester: John Wiley & Son, 1987.

POHL, D.; TUTUIAN, R.; FRIED, M. Pharmacologic treatment of constipation: what is new? **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 8, n. 6, p. 724-728, 2008.

QUIGLEY, E. M. M.; VANDEPLASSCHE, L.; KERSTENS, R.; AUSMA, J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12 week, randomized, double – blind, placebo – controlled study. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 29, n. 3, p. 315-328, 2009.

RANG, H. P.; DALE, M.M.; RITTER, J. M.; MOORE, P.K. O trato gastrintestinal. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 428-429.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, p. 603-613, 2001.

ROBBERS, E.; SPEEDIE, K.; TYLER, E. **Pharmacognosy and pharmacobiotechnology**, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

RODRIGUEZ, T. N.; SÁ, C. C.; MORAES FILHO, J. P. P. Constipação intestinal funcional: como diagnosticar e tratar. **Rev. Bras. Méd.**, v. 65, n. 9, p. 266-272, 2008.

SANTOS JÚNIOR, J. C. M. Constipação intestinal. **Rev. Bras. Coloproctol.**, v. 25, n. 1, p. 79-93, 2005.

SANTOS JÚNIOR, J.C.M. Laxantes e purgativos: o paciente e a constipação intestinal. **Rev. Bras. Coloproctol.**, v.23, n.2, p.130-33, jun, 2003.

SCHAEFER, D. C.; CHESKIN, L. J. Constipation in the elderly. **Am. Fam. Physician**, v. 58, n. 4, p. 907-914, 1998.

SCHILLER, L. R. New and emerging treatment options for chronic constipation. **Rev. Gastroenterol. Disord.**, v. 4, suppl 2, p. 43-61, 2004.

SHU, Y. Z. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. **J. Nat. Prod.**, v. 61, n. 8, p.1053-1071, 1998.

SIMON, D. **O guia decepar chora de ervas: 40 receitas naturais para uma saúde perfeita.** Rio de Janeiro: Campus, 2001.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. Tratamento de pacientes com distúrbios intestinais e retais. In:_____. **Brunner e Suddarth. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. v. 2, cap. 35, p. 841-878.

SOFFER, E. E. Constipation: an approach to diagnosis, treatment, referral. **Clev. Clin. J. Med.**, v. 66, n. 1, p. 41-46, 1999.

SPIPKER, B.; SCHOENFELDER, J. (Ed.). **Presentation of clinical.** New York, Raven Press, 1990.

SWEENEY, M. A. Constipation, diagnosis and treatment. **Home Care Prov.**, v. 2, n. 5, p. 251-255, 1997.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Compêndio de fitoterapia.** 3. ed. Paraná: Herbarium, 1997. p.190-191.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto & Contexto Enferm.**, v. 15, n. 1, p. 115-121, 2006.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **RBCF Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna.** Santa Catarina: Argos, 2001.

VALE, N. B. A Farmacobotânica ainda tem lugar na moderna anestesiologia? **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 52, n. 3, p. 368-380, 2002.

VASCONCELOS, M. C. **Estudo de toxicologia clínica e genotoxicidade do fitoterápico Tamaril® cápsula, em voluntários sadios.** Dissertação (Mestrado). Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Regulatory situation of herbals medicines: a worldwide review.** Geneva, 1998. p. 1-43.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance**-Safety monitoring of medicinal products. Uppsalla: Uppsalla Monitoring Centre, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DA TINTURA DE JALAPA NA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado, _____, _____ anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos Médicos/ Pesquisadores: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes, Fernando Antônio Frota Bezerra, Célia Regina Amaral Uchoa, Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, e das Enfermeiras Ismênia Osório Leite, Gilmará Holanda da Cunha e Luciana Kelly Ximenes dos Santos da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é avaliar a segurança da tintura de Jalapa. Este tipo de experimento faz parte do procedimento para registro e aprovação do uso da Tintura de Jalapa no Brasil.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica.

Após esta etapa, você será submetido a uma história médica e exame físico onde um dos pesquisadores lhe fará um exame, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). Será perguntado se você teve ou tem alguma doença, alergia a medicamentos e se você faz uso regular de algum medicamento.

Em visita ao laboratório Louis Pasteur ou na Unidade de Farmacologia Clínica será coletada, através de uma veia de seu antebraço, amostra de sangue para exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue como hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); bioquímica sangüínea (transaminases, creatinina, glicemia, sódio e potássio) que serão feitos no pré-estudo. Se você for do sexo feminino, em idade possível de engravidar, será aproveitada essa coleta de sangue para fazer um exame que possa constatar gravidez.

Após a sua inclusão no estudo e assinatura do termo de consentimento você receberá um diário que deverá ser preenchido diariamente até o seu próximo retorno a UNIFAC (uma semana), onde você irá relatar uso de alguma eventual medicação, características das fezes, presença de dor abdominal. Durante esse período você não poderá usar nenhum laxante ou chás com finalidade laxativa.

Após a avaliação inicial o médico vai decidir se você poderá ou não participar no estudo.

Para que possamos avaliar se este medicamento é realmente eficaz necessitamos fazer um sorteio. Se você for sorteado no GRUPO A você receberá o medicamento contendo a tintura de Jalapa. Se você for sorteado para o GRUPO B você receberá o fototerápico, mas sem conter a Jalapa, este medicamento é conhecido como placebo, pois não tem eficácia terapêutica. Ao participar do GRUPO B você ao final do estudo receberá o medicamento que tem a Tintura de Jalapa, utilizado para constipação.

O período de tratamento é de 07 dias, para todos os dois grupos A e B. Um dia após o último dia de tratamento você deverá retornar a Unidade de Farmacologia Clínica para nova avaliação onde será coletada uma amostra de sangue para realização dos exames laboratoriais. Você receberá um novo diário para um pós-estudo de sete dias e retornará a UNIFAC para observação dos exames realizados anteriormente e receberá alta do estudo.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você siga o protocolo. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

Você não pode ser dependente de drogas ou álcool;

Você não pode ter doado sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo;

Você não pode ingerir nenhum tipo de bebida alcoólica durante o período das administrações subseqüentes do medicamento.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico:

- Comparecer na data e horários informados;
- Tomar toda a medicação prevista;
- Retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta (pós-estudo), independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

Aos voluntários do sexo feminino é condição indispensável para participação no ensaio clínico que não estejam grávidas, comprovado por exame de gravidez (Beta-HCG). Não é permitida a participação se vier a ficar grávida após o exame, se estiver amamentando, ou se estiver pretendendo engravidar durante o prazo de duração do estudo. Caso, mesmo tendo considerado estas precauções, vier a suspeitar que engravidou durante a participação no estudo, deverá comunicar imediatamente o fato à equipe e deverá interromper sua participação.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Para você realizar os exames de sangue será necessário puncionar (furar com uma agulha esterilizada) uma veia do seu antebraço e isto às vezes pode provocar algum grau de dor e também algum tipo de hematoma (mancha roxa) no local, mas de leve intensidade, que desaparece depois de alguns dias naturalmente.

O uso de da Tintura de Jalapa pode ocasionalmente causar reações como diarreia, dor na barriga e vômitos. Lembramos que qualquer medicamento pode às vezes determinar o aparecimento de reações imprevisíveis.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo traga qualquer benefício em função do tratamento.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição. Eventuais custos decorrentes de internamentos e tratamentos hospitalares, bem como óbito, se comprovadamente decorrentes de reações adversas provocadas pelo produto sob investigação, serão de responsabilidade do Patrocinador do Estudo.

RESSARCIMENTO

De acordo com valores previamente estabelecidos os voluntários serão ressarcidos das despesas e tempo despendido na realização do supracitado estudo clínico após a consulta de alta. Caso desista, ou seja, dispensado antes do estudo ser finalizado o voluntário receberá proporcionalmente ao tempo despendido, no final do estudo. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira administração não dá direito a ressarcimento.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico desta Instituição.

Obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d)

de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor (es) do Estudo, auditor (es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, ou autoridades do(s) órgão(s) governamentais envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem, no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366.8250) e solicitar que a mesma contate os pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste Termo de Consentimento.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal do Ceará (fone: 3366. 8338) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todas os esclarecimentos e informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha avaliação clínica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores, monitores, auditores, membros do Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas condições estabelecidas descritas nos itens acima.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo o também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do estudo.

Fortaleza, ____/____/____

| | | |
|--|------|--------------------------|
| | | |
| NOME DO VOLUNTÁRIO | DATA | Assinatura do voluntário |
| | | |
| PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO | DATA | Assinatura |

Telefones Para Contato

| | |
|--|----------------|
| Dra. Maria Elisabete Amaral De Moraes | (85) 3223-2600 |
| Dr. Manoel Odorico De Moraes | (85) 3366-8201 |
| Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra | (85) 3366-8250 |
| Enfa. Ismênia Osório Leite | (85) 3366-8250 |
| Enfa. Gilmara Holanda da Cunha | (85) 3366-8250 |
| Enfa. Luciana Kelly Ximenes dos Santos | (85) 3366-8250 |

APÊNDICE C

MEDICAÇÕES COM USO REGULAR PROIBIDO

| MEDICAMENTO | DETALHES |
|---|---|
| PROIBIDOS DURANTE TODO O ESTUDO | |
| Anticolinérgicos/antiespasmódicos para doença intestinal | Diclomina, hiosciamina, brometo de clonidina (antiespasmódico), clordiazepóxido (Librax®), brometo de pinaverium (Dicetal®), trimebutina (Debridat®, Trimebutin®), óleo de hortelã. |
| Antagonistas 5-HT ₃ | P. ex., alosetron |
| Analgésicos opióides/narcóticos | O uso eventual de analgésicos que contêm codeína não será permitido mesmo para indicações não gastrintestinais. |
| USO EVENTUAL PERMITIDO, SE NECESSÁRIO, MAS NÃO DURANTE O PERÍODO DE SELEÇÃO. | |
| Antidiarréicos | No caso de diarreia grave, o uso de loperamida (Imodium®) é permitido durante o estudo. Entretanto, se for utilizada durante o período de Seleção, o paciente deve ser excluído. |
| USO EVENTUAL PERMITIDO MESMO DURANTE O PERÍODO DE SELEÇÃO | |
| Laxantes, incluindo amolecedores de fezes | Devem ser utilizados apenas como 'medicamento de resgate', se a constipação persistir. |

APÊNDICE D – Formulário de relato de caso (CRF)



**Unidade de Farmacologia Clínica
Estudo de toxicologia clínica da Tintura de
Jalapa na constipação intestinal**

Código do Voluntário

Formulário de Relato de Caso (CRF)

Número do Voluntário

| DADOS DO VOLUNTÁRIO | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|
| Nome: | | | | | |
| Nascimento: | Data: _____ | Idade: _____ | Cidade: _____ | | |
| Sexo: | <input type="checkbox"/> Masculino | | <input type="checkbox"/> Feminino | | |
| Grau de Instrução: | | | | | |
| Raça: | <u>C</u> aucasóide C <input type="checkbox"/> | <u>M</u> ulata M <input type="checkbox"/> | <u>N</u> egra N <input type="checkbox"/> | <u>A</u> marela A <input type="checkbox"/> | <u>O</u> utra O <input type="checkbox"/> |
| Ocupação: | | | | | |
| Estado Civil: | <input type="checkbox"/> Solteiro (a) | <input type="checkbox"/> Casado (a) | <input type="checkbox"/> Viúvo (a) | <input type="checkbox"/> Divorciado (a) | |
| Filiação: | Mãe: _____ | | | | |
| Endereço Residencial: | Rua: _____ | | | | |
| | Bairro: _____ | | | | |
| | CEP _____ Cidade: _____ | | | | |
| Telefone(s): | Residencial: _____ | Celular: _____ | Recados: _____ | | |
| e-mail: | | | | | |
| RG | Nº _____ | Órgão Emissor: _____ | Data Emissão: _____ | | |
| CPF | Nº _____ | | | | |
| Data abertura prontuário: ____/____/____ | | | | | |

VISITA I: PRÉ-TRATAMENTO

DATA DA AVALIAÇÃO:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que o voluntário seja admitido no estudo

| | Sim | Não |
|--|-----|-----|
| 1. Voluntário acima de 18 anos. | | |
| 2. Capacidade e disposição de conversar satisfatoriamente com o investigador e de cumprir as exigências do estudo, incluindo o preenchimento do diário do paciente. | | |
| 3. IMC > ou igual a 19. | | |
| 4. Voluntário é capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. | | |

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Qualquer um dos seguintes critérios excluirá o voluntário do estudo

| | Sim | Não |
|--|-----|-----|
| 1. Tem hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas graves. | | |
| 2. História de uso de laxantes que, na opinião do investigador, é compatível com dependência grave de laxantes. | | |
| 3. História atual ou recente (últimos 03 meses) de abuso de drogas/medicamentos ou álcool. | | |
| 4. Foi hospitalizado por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo. | | |
| 5. Mulheres grávidas ou lactantes (CONFIRMAR APÓS BETA HCG) | | |
| 6. Uso de outros medicamentos experimentais no mês anterior ou intenção de usá-los no decorrer do estudo. | | |
| 7. Intenção de uso regular de outros medicamentos ou agentes experimentais que interfiram na motilidade e/ou na percepção gastrointestinal devem ser descartados durante o período de seleção, e a sua utilização pode resultar na exclusão do paciente. | | |
| 8. História de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada no sistema cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrointestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico ou outros, que possa comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo até o fim. | | |
| 9. Tem qualquer condição que o investigador julga relevante para a não participação do estudo. | | |
| 10. IMC > ou igual a 30. | | |

VISITA I: PRÉ-TRATAMENTO

ASSINOU TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO?

() SIM | () NÃO

| Pressão Arterial Sistólica/Diastólica (Após 5 min sentado) | Pulso Arterial | Altura | Peso Corporal (Roupas leves) | Índice de Massa Corporal - IMC | Temperatura (axilar) |
|--|----------------|--------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| mm/Hg | batimentos/min | M | Kg | Kg/m ² | °C |

| História Clínica Revisão de Sistemas | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---|
| Sistema / História | NÃO | SIM | Forneça os detalhes que julgar pertinentes |
| Alergias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Alergia a fármacos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Qual (is)? |
| Olhos-ouvidos-nariz-garganta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Respiratório | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Cardiovascular | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Gastrintestinal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Geniturinário | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Sistema Nervoso Central | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Hematopoiético-Linfático | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Endócrino-Metabólico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Dermatológico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Músculo-esquelético | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Estabilidade Emocional | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Abuso de Álcool ou Drogas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| História Cirúrgica | | | |
| História Familiar | | | |

| Outras Informações | | O profissional deve também averiguar se há suspeita de não enquadramento do paciente em função dos Critérios de Inclusão / Exclusão, assinalando o campo apropriado nas folhas onde constam estes critérios. | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---------|---|-----------|-------------|
| Voluntárias Mulheres | Hist. Obstétrica | Gestação: | Partos: | Abortos: | Cesáreas: | DUM: |
| | Método Anticoncepcional | <input type="checkbox"/> ACO <input type="checkbox"/> ACIM <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Outro: | | | | |
| Tabagismo | <input type="checkbox"/> Fumante Qtde: | Doação de Sangue | | <input type="checkbox"/> Nunca Doou | | |
| <input type="checkbox"/> Nunca Fumou | <input type="checkbox"/> Ex-Fumante Época: | | | <input type="checkbox"/> Última doação: | | |
| Café | <input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / dia : | Outras inf: (Informar p.ex., o nome do anticoncepcional). | | | | |
| Chá | <input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / dia : | | | | | |
| Álcool | <input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / sem.: | | | | | |

| Exame Físico | | | |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Item | Normal | Anormal | Forneça os detalhes que julgar pertinentes |
| Aparência | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pele/Mucosas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Segmento cefálico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Segmento torácico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Abdômen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Gânglios Linfáticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Condição Neurológica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Extremidades | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Músculo-esquelético | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Comentários Adicionais: | | | |

| AVALIAÇÃO DA CONSTIPAÇÃO | | | | | |
|--|-----|-----|--|----------|-------|
| ITEM | SIM | NÃO | INTENSIDADE | | |
| | | | Leve | Moderada | Grave |
| Desconforto ao evacuar* | | | | | |
| Dor ao evacuar* | | | | | |
| Flatulência* | | | | | |
| Frequência de evacuações: Menos de 03 evacuações por semana (constipação). | | | <i>Considerar duas semanas para avaliar frequência de evacuações</i> | | |
| Esforço para evacuar | | | | | |
| Sensação de evacuação incompleta | | | | | |

***Escala de pontuação funcional para sintomas de dor e distensão**

| | |
|------------|---|
| (nenhum) | Ausência de sintomas |
| (leve) | Presença de sintomas, porém são bem tolerados |
| (moderado) | Os sintomas interferem, mas não impedem as atividades diárias normais como trabalho e/ou sono |
| (grave) | Os sintomas impedem as atividades diárias normais como trabalho e/ou sono |

| CONSISTÊNCIA DAS FEZES | |
|---|--|
| Grumos separados e duros, como nozes. | |
| Formato de salsicha, mas em grumos e duras. | |
| Formato de salsicha ou cobra, mas com rachaduras na superfície. | |
| Formato de salsicha ou cobra, com consistência amolecida e superfície lisa. | |
| Formato arredondado, com consistência amolecida e bordas definidas. | |
| Pedaços fofos com bordas irregulares, fezes pastosas. | |
| Líquidas, sem pedaços sólidos. | |

| OUTRAS INFORMAÇÕES | |
|---|-----------------|
| Fez ou vem fazendo uso de laxantes? | () SIM () NÃO |
| Nome: | Dose utilizada: |
| Frequência: | Período: |
| Constipação prévia decorrente de doenças neurológica, diabetes, etc.? | |
| Paciente submetido à cirurgia de cólon? | |

| PERFIL DA ALIMENTAÇÃO | |
|------------------------------|--|
| 1. CAFÉ DA MANHÃ: | |
| | |
| 2. ALMOÇO: | |
| | |
| 3. JANTAR: | |
| | |

COMENTÁRIOS ADICIONAIS

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

| |
|---------------------------------|
| VISITA I: PRÉ-TRATAMENTO |
|---------------------------------|

| |
|--|
| AVALIAÇÃO DO ECG PRÉ - TRATAMENTO |
|--|

| Parâmetros | | Exame realizado em: | |
|----------------|---|---------------------|-----|
| Intervalo PR | S | FC | bpm |
| Duração do QRS | S | Ritmo | |
| QT | S | | |

| | |
|--------------------------------------|--|
| DIAGNÓSTICO | <input type="checkbox"/> Normal |
| | <input type="checkbox"/> Anormal, sem significado clínico |
| | <input type="checkbox"/> Anormal, clinicamente significativo |
| ESPECIFICAÇÃO DA ANORMALIDADE | |
| | |
| | |
| | |
| COMENTÁRIOS ADICIONAIS | |
| | |
| | |
| | |

| | | |
|------------------|---|-----------------------------------|
| CONCLUSÃO | <input type="checkbox"/> Apto para participar | <input type="checkbox"/> Não Apto |
|------------------|---|-----------------------------------|

 Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

| |
|---|
| VISITA II: RANDOMIZAÇÃO E TRATAMENTO |
|---|

| SINAIS VITAIS | | | |
|-------------------------|-------------|-----------|-----------|
| Pressão Arterial (mmHg) | Pulso (ppm) | Temp (°C) | Peso (Kg) |
| | | | |

| AVALIAÇÃO DO DIÁRIO DO VOLUNTÁRIO | | | |
|--|--|----------------|--------------------------|
| N° de evacuações/ semana | | | |
| Consistência das Fezes (mais frequente – E. Bristol) | | Tipo () | |
| Dor durante as evacuações | | () ausente | () presente |
| Esforço durante as evacuações | | () ausente | () presente |
| Flatulência | | () ausente | () presente |
| <i>Voluntário registrou no diário o número de dias sem evacuações de no mínimo 2 dias consecutivos de constipação.</i> | | | () Sim () Não |

| CONCLUSÃO | |
|--|--|
| Após a avaliação da história médica, exame físico, exames laboratoriais, ECG, critérios de inclusão e exclusão e do diário, o pesquisador responsável considerou o voluntário: | <input type="checkbox"/> Não Apto <input type="checkbox"/> Apto para Randomizar |

| RANDOMIZAÇÃO | |
|---------------------------|--|
| N° DE RANDOMIZAÇÃO | |

 Responsável pela randomização

Assinatura

Data

| |
|---|
| VISITA II: RANDOMIZAÇÃO E TRATAMENTO |
|---|

| PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO | | | | | |
|--|-------------|----------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| DOSE ADMINISTRADA: 15 mL de Tintura de Jalapa | | | | | |
| Dia | Data | Horário | Pressão Arterial (mmHg) | Pulso (ppm) | Temperatura (axilar ° C) |
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |

| | |
|--------------------------------|--|
| Comentários Adicionais: | |
| | |
| | |
| | |
| | |

| |
|---|
| VISITA II: RANDOMIZAÇÃO E TRATAMENTO |
|---|

| |
|---------------------------------------|
| INSTRUÇÕES DE USO DA MEDICAÇÃO |
|---------------------------------------|

| | |
|---|--|
| 1. Orientou o paciente para comparecer à UNIFAC para administração da medicação e a auto-administração (horário, quantidade, como tomar)? | |
|---|--|

| | |
|--|--|
| 2. Orientou o paciente para não alterar a dose até a próxima visita? | |
|--|--|

| | |
|---|--|
| 3. Orientou ao paciente que o uso de qualquer outra medicação deve ser anotado no diário? | |
|---|--|

| | |
|---|--|
| 4. Orientou paciente que deve guardar o frasco da Tintura de Jalapa e trazer para próxima visita? | |
|---|--|

| | |
|---|--|
| 5. Orientou o paciente para RETORNAR na próxima visita trazendo o restante da Tintura de Jalapa (frasco)? | |
|---|--|

| |
|--------------------------|
| OUTRAS INSTRUÇÕES |
|--------------------------|

| | |
|---|--|
| 1. Entregou e esclareceu como preencher o diário e o quanto é importante para o paciente? | |
|---|--|

| | |
|--|--|
| 2. LEMBROU que o DIÁRIO deve ser entregue no dia seguinte após a última administração da droga (TRATAMENTO OCORRE DURANTE 7 DIAS)? | |
|--|--|

| | |
|--|--|
| 3. Marcou o RETORNO da próxima visita? | |
|--|--|

| |
|--------------------------|
| OUTRAS INSTRUÇÕES |
|--------------------------|

Pesquisador Responsável pela Randomização e orientações adicionais

Assinatura

Data

| |
|--|
| VISITA III: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO |
|--|

| Sinais Vitais | | | |
|-------------------------|-------------|-----------|-----------|
| Pressão Arterial (mmHg) | Pulso (ppm) | Temp (°C) | Peso (Kg) |
| | | | |

| AVALIAÇÃO DO DIÁRIO DO TRATAMENTO | |
|--|--------------------------|
| N° de evacuações/ semana | |
| Consistência das Fezes (mais freqüente – E. Bristol) | Tipo () |
| Dor durante as evacuações | () ausente () presente |
| Esforço durante as evacuações | () ausente () presente |
| Flatulência | () ausente () presente |

| EXPERIÊNCIAS ADVERSAS | | |
|--|---------|---------|
| Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao voluntário: | | |
| “Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?” | () Sim | () Não |
| <i>Em caso afirmativo, registre os resultados na página própria de Experiências Adversas do período de tratamento.</i> | | |

| EVOLUÇÃO MÉDICA DO PERÍODO DE TRATAMENTO |
|---|
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Médico Responsável
Assinatura
Data

VISITA III: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

| ANÁLISE SUBJETIVA APÓS TRATAMENTO | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Classificação do tratamento | Alívio dos sintomas de constipação |
| <input type="checkbox"/> | 0 = nenhuma melhora |
| | 1 = alívio leve |
| | 2 = alívio razoável |
| | 3 = alívio total |

| PACIENTE FEZ USO MEDICAÇÃO NÃO PERMITIDA NO PERÍODO DO ESTUDO? | |
|--|--|
| () Não* | * Voluntário permanece no estudo, prossiga para página seguinte |
| () Sim** | **Voluntário retirado do estudo (solicitar exames laboratoriais/preencher página |

| INSTRUÇÕES PÓS-ESTUDO | |
|---|--|
| 1. O voluntário DEVOLVEU o DIÁRIO dos 7 dias de tratamento? | |
| 2. O voluntário DEVOLVEU o frasco restante do fitoterápico? | |
| 3. ENTREGOU o diário para os próximos 7 dias (pós-estudo) ao voluntário? | |
| 4. LEMBROU que o voluntário deve devolver o DIÁRIO do pós-estudo na próxima visita? | |
| 5. Colheu/ solicitou os exames laboratoriais do pós-estudo ao voluntário? | |
| 6. Marcou o RETORNO da próxima visita? | |
| 7. Realizou análise de eventos adversos? | |

Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

| |
|----------------------------------|
| VISITA IV: PÓS-TRATAMENTO |
|----------------------------------|

| SINAIS VITAIS | | | |
|-------------------------|-------------|-----------|-----------|
| Pressão Arterial (mmHg) | Pulso (ppm) | Temp (°C) | Peso (Kg) |
| | | | |

| AVALIAÇÃO DO DIÁRIO DO PÓS-ESTUDO | |
|--|--------------------------------|
| N° de evacuações/ semana | |
| Consistência das Fezes (mais freqüente – E. Bristol) | Tipo () |
| Dor durante as evacuações | () ausente () presente |
| Esforço durante as evacuações | () ausente () presente |
| Flatulência | () ausente () presente |

| EXPERIÊNCIAS ADVERSAS | | |
|--|-----------|-----------|
| Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao voluntário: | | |
| “Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?” | () Sim | () Não |
| <i>Em caso afirmativo, registre os resultados na página própria de Experiências Adversas do período de pós-tratamento.</i> | | |

| EVOLUÇÃO MÉDICA |
|------------------------|
| |
| |
| |
| |
| |

Médico Responsável
Assinatura
Data

| ANÁLISE SUBJETIVA APÓS O PÓS-TRATAMENTO | |
|---|------------------------------------|
| Classificação do tratamento | Alívio dos sintomas de constipação |
| | 0 = nenhuma melhora |
| | 1 = alívio leve |
| | 2 = alívio razoável |
| | 3 = alívio total |

| | |
|-----------------|---|
| CONDUTA: | <input type="checkbox"/> Análise dos exames laboratoriais (LOUIS PASTEUR) |
| | <input type="checkbox"/> Recebeu o DIÁRIO DO PÓS-ESTUDO do voluntário |

Pesquisador Responsável
Assinatura
Data

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS DO PERÍODO DE TRATAMENTO

| | |
|--|-----------------|
| “Você sentiu algo diferente desde o começo do tratamento?” | () Sim () Não |
| <i>Em caso de resposta afirmativa assinale UMA categoria mais adequada</i> | |
| O Voluntário foi retirado devido a esse(s) evento(s)? | () Sim () Não |
| <i>Em caso de resposta afirmativa preencher retirada do estudo.</i> | |

**Determine as datas o mais precisamente possível*

| Descrição | Data | Severidade | | | Atribuída ao medicamento? | | | | Ação adotada |
|-----------|------|------------|------|--------|---------------------------|-------|------|-------|--------------|
| | | Leve | Mod. | Severa | Não | Desc. | Pos. | Prov. | |
| 1. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 2. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 3 | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 4 | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 5 | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 6 | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 7 | | () | () | () | () | () | () | () | |

Mod. = Moderada Sev. = Severa Pos. = Possível Desc. = desconhecida Prov. = provável

| Medicação para Tratamento de Eventos Adversos | |
|--|-----------------|
| Fez uso de algum medicamento? | () Sim () Não |
| <i>Em caso afirmativo, especificar abaixo detalhando posologia e data.</i> | |

| Nº do evento adverso | Droga administrada (nome genérico ou comercial) | Via (oral, IV, IM) | Dosagem (mg/dose, nº doses/dia) | Total dose administrada (mg) |
|----------------------|---|--------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Pesquisador responsável pela pesquisa de eventos adversos

Assinatura

Data

| FORMULÁRIO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS DO PÓS-TRATAMENTO | |
|--|-----------------|
| “Você sentiu algo diferente desde o começo do tratamento?” | () Sim () Não |
| <i>Em caso de resposta afirmativa assinale UMA categoria mais adequada</i> | |
| O Voluntário foi retirado devido a esse(s) evento(s)? | () Sim () Não |
| <i>Em caso de resposta afirmativa preencher retirada do estudo.</i> | |

**Determine as datas o mais precisamente possível*

| Descrição | Data | Severidade | | | Atribuída ao medicamento? | | | | Ação adotada |
|-----------|------|------------|-----|--------|---------------------------|------|-----|------|--------------|
| | | Leve | Mod | Severa | Não | Desc | Pos | Prov | |
| 1. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 2. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 3. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 4. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 5. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 6. | | () | () | () | () | () | () | () | |
| 7. | | () | () | () | () | () | () | () | |

Mod. = Moderada Sev. = Severa Pos. = Possível Desc. = desconhecida Prov. = provável

| Medicação para Tratamento de Eventos Adversos | |
|--|-----------------|
| Fez uso de algum medicamento? | () Sim () Não |
| <i>Em caso afirmativo, especificar abaixo detalhando posologia e data.</i> | |

| Nº do evento adverso | Droga administrada (nome genérico ou comercial) | Via (oral, IV, IM) | Dosagem (mg/dose, nº doses/dia) | Total dose administrada (mg) |
|----------------------|---|--------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Pesquisador responsável pela pesquisa de eventos adverso Assinatura Data

DEFINIÇÃO DE EXPERIÊNCIA ADVERSA

INTENSIDADE (Máxima)

| | |
|-----------------|--|
| <i>Leve</i> | Experiência adversa facilmente tolerada |
| <i>Moderada</i> | Experiência adversa desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas |
| <i>Séria</i> | Experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas normais. |

RELACIONAMENTO SUPOSTO COM A MEDICAÇÃO

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>Não</i> | A experiência adversa definitivamente não está relacionada à droga em teste. |
| <i>Desconhecido</i> | Há outras causas desconhecidas e não há suspeitas de que a droga seja a causa. |
| <i>Possivelmente (Suposto)</i> | Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre a droga e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que a droga esteja envolvida. |
| <i>Provável</i> | Há provavelmente um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e a droga em estudo. |

EXPERIÊNCIA ADVERSA SÉRIA

(Especifique as razões para que a experiência adversa seja considerada séria inserindo no Formulário de Experiências Adversas, segundo a necessidade, um ou mais códigos numéricos)

Uma experiência adversa séria é qualquer experiência:

1. a qual é fatal
2. a qual põe a vida em risco
3. a qual debilita/incapacita
4. a qual resulta em hospitalização
5. a qual prolonga a permanência no hospital
6. a qual está associada a uma anormalidade congênita
7. a qual está associada a uma Overdose
8. a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso da droga e que deve ser relatada como

| RETIRADA DO ESTUDO | |
|---|-------------------------------|
| O Voluntário foi retirado do Estudo? | () Sim () Não |
| <i>Em caso de resposta afirmativa, responda abaixo “MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO”</i> | |
| <i>Em caso negativo, complete o formulário de Conclusão do Estudo ao final do Formulário.</i> | |

| MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO | |
|--------------------------------------|---|
| () | Eventos adversos (complete a seção de Eventos Adversos) |
| () | Desvio do Protocolo (incluindo não obediência) |
| () | Perda de Acompanhamento |
| () | Encerrado pelo Responsável |
| () | Intercorrências médicas com ou sem hospitalização entres as visitas agendadas |
| () | Outros (forneça detalhes) |

| Comentários Adicionais: |
|--------------------------------|
| |
| |
| |
| |

Pesquisador Responsável
Assinatura
Data

FORMULÁRIO DE CONCLUSÃO DO ESTUDO**O Voluntário concluiu o estudo conforme o planejado?** **Sim** **Não****COMENTÁRIOS ADICIONAIS**

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

AUTENTICAÇÃO

Declaro que todos os dados contidos neste protocolo são acurados, completos, verdadeiros e que todos os dados correspondem aos obtidos durante o estudo.

Investigador Principal**Assinatura****Data**

APÊNDICE E - Lista de Randomização

ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DA TINTURA DE JALAPA NA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

| Número do Voluntário | Código do Voluntário Primeira e última iniciais/ Data de Nascimento | Randomização | Conclusão do Ensaio Clínico |
|----------------------|---|--------------|--------------------------------|
| 01 | AN201255 | Placebo | Não |
| 02 | ES270966 | Teste | Sim |
| 03 | PP110777 | Placebo | Sim |
| 04 | EP090856 | Teste | Sim |
| 05 | MS031252 | Placebo | Sim |
| 06 | FC071179 | Teste | Sim |
| 07 | EL180968 | Teste | Sim |
| 08 | PN311081 | Teste | Sim |
| 09 | ZF241268 | Placebo | Sim |
| 10 | AS161271 | Teste | Sim |
| 11 | MO250751 | Teste | Sim |
| 12 | MG070466 | Placebo | Sim |
| 13 | MT270952 | Teste | Sim |
| 14 | ML221086 | Teste | Sim |
| 15 | ES240173 | Placebo | Sim |
| 16 | FR050585 | Placebo | Sim |
| 17 | MV140863 | Placebo | Sim |
| 18 | IS161277 | Teste | Sim |
| 19 | CS291185 | Teste | Sim |
| 20 | AP150974 | Placebo | Sim |
| 21 | FM291072 | Placebo | Sim |
| 22 | MS151274 | Placebo | Sim |
| 23 | RL071287 | Teste | Sim |
| 24 | VP270986 | Teste | Sim |
| 25 | MN140259 | Placebo | Sim |
| 26 | MA120982 | Teste | Sim |
| 27 | MC161267 | Teste | Não |
| 28 | LL050463 | Placebo | Sim |
| 29 | MB240371 | Placebo | Sim |
| 30 | DS210374 | Placebo | Sim |
| 31 | MA270645 | Teste | Sim |
| 32 | HL261272 | Placebo | Sim |
| 33 | AS110763 | Placebo | Sim |
| 34 | MF150864 | Placebo | Sim |
| 35 | AM100278 | Teste | Sim |
| 36 | MS050662 | Teste | Sim |
| 37 | TG100583 | Placebo | Sim |
| 38 | MP020375 | Teste | Sim |
| 39 | MR171055 | Placebo | Sim |
| 40 | KS250786 | Teste | Sim |

| | | | |
|----|----------|---------|-----|
| 41 | BS130960 | Placebo | Sim |
| 42 | LR091184 | Teste | Sim |
| 43 | MD150166 | Placebo | Sim |
| 44 | ML081175 | Teste | Sim |
| 45 | MS240768 | Teste | Sim |
| 46 | AL140378 | Placebo | Sim |
| 47 | MM040163 | Placebo | Não |
| 48 | CC200677 | Placebo | Sim |
| 49 | IS080872 | Teste | Sim |
| 50 | ML100172 | Teste | Sim |
| 51 | MA280148 | Placebo | Sim |
| 52 | MS210167 | Placebo | Não |
| 53 | JA291182 | Teste | Sim |
| 54 | RS150465 | Teste | Sim |
| 55 | BA250188 | Teste | Sim |
| 56 | GS100983 | Teste | Sim |
| 57 | MP061288 | Placebo | Sim |
| 58 | KM071079 | Teste | Sim |
| 59 | TN030582 | Teste | Sim |
| 60 | MR240366 | Placebo | Sim |
| 61 | MA171262 | Teste | Sim |
| 62 | AS300780 | Teste | Sim |
| 63 | ZP310373 | Teste | Sim |
| 64 | JO070965 | Teste | Sim |
| 65 | MR031059 | Placebo | Sim |
| 66 | JH250271 | Placebo | Não |
| 67 | MB200671 | Placebo | Sim |
| 68 | FS170661 | Placebo | Não |
| 69 | EA260980 | Placebo | Sim |
| 70 | KO210583 | Placebo | Sim |
| 71 | MS010572 | Placebo | Sim |
| 72 | MM150859 | Teste | Sim |
| 73 | LO130576 | Placebo | Sim |
| 74 | FS190574 | Placebo | Sim |
| 75 | MM091067 | Teste | Não |
| 76 | LJ180468 | Placebo | Sim |
| 77 | LL220559 | Placebo | Sim |
| 78 | JR150988 | Teste | Sim |
| 79 | AF080361 | Placebo | Sim |
| 80 | RS301266 | Teste | Sim |
| 81 | SO010788 | Teste | Sim |
| 82 | EM030690 | Placebo | Sim |
| 83 | HL130866 | Placebo | Sim |

APÊNDICE F

**INFORMATIVO PARA RECRUTAMENTO DE VOLUNTÁRIOS DO ENSAIO
CLÍNICO ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DA TINTURA DE JALAPA NA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL**

VOCÊ SOFRE DE PRISÃO DE VENTRE (CONSTIPAÇÃO INTESTINAL)?



Procure a Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC).

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127.

Bairro: Rodolfo Teófilo

Fone: 3366-8250

Falar com Gilmara Holanda ou Luciana Kelly

ANEXOS

**ANEXO A - Escala de consistência das fezes (Escala de Bristol)
(HEATON; LEWIS, 1997)**



Anexo B – Parecer do Comitê de Ética



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 160/08

Fortaleza, 14 de março de 2008

Protocolo COMEPE n° 33/ 08

Pesquisador responsável: Luciana Kelly Ximenes dos Santos

Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/ UFC

Título do Projeto: “Estudo de toxicologia clínica da tintura de jalapa na constipação intestinal”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n° 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 13 de março de 2008.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC