



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

GILDO BARREIRA FURTADO

AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DA AROEIRA-DO-SERTÃO
(*MYRACRODRUON URUNDEUVA* ALLEMÃO) NA GASTROPATIA REATIVA
INDUZIDA POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

FORTALEZA

2012

GILDO BARREIRA FURTADO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DA AROEIRA-DO-SERTÃO
(*Myracrodruon urundeuva* Allemão) NA GASTROPATIA REATIVA INDUZIDA POR
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES**

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

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

F992a Furtado, Gildo Barreira

Avaliação do efeito terapêutico da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) na gastropatia reativa induzida por antiinflamatórios não esteróides. / Gildo Barreira Furtado. – 2012.

103f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Farmacologia e Fisiologia, Fortaleza, 2012.

1. Bursera 2. Medicamentos fitoterápicos 3. Aspirina 4. Gastropatias I. Título.

CDD: 615.5

GILDO BARREIRA FURTADO

AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DA AROEIRA-DO-SERTÃO
(*Myracrodruon urundeuva* Allemão) NA GASTROPATIA REATIVA INDUZIDA POR
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

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

Data de Aprovação: 02 de outubro de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profª. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profª. Dra. Flávia Almeida Santos
Universidade Federal do Ceará - UFC

Dedico esta dissertação:

A Deus, nosso criador.

*Aos meus pais, Antônio e Angélica,
mentores da minha formação.*

*À minha irmã Thaïs, que me inspirou o
gosto pelos estudos.*

*À minha esposa Ana Sílvia, expressão de
irrestrito amor, que prestou o maior apoio
e estímulo a este trabalho.*

*Às minhas filhas Ângela, Érica e Flávia e
às minhas queridas netas Maria e Clara,
razões e estímulo de minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho**, meu orientador, que, com muito espírito científico e sabedoria, esteve sempre ao meu lado na condução deste estudo.

À **Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, coordenadora do Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, que nos proporcionou condições adequadas para um ótimo aproveitamento do curso.

Ao **Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru**, pela inestimável ajuda não só na elaboração do projeto de pesquisa como na orientação e condução da metodologia do estudo e em suas análises estatísticas.

Ao **Prof. Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra**, pela orientação sobre os aspectos éticos que envolveram o presente estudo.

À **Dra. Jonaína Costa de Oliveira**, pela grande ajuda na elaboração do projeto de pesquisa e na revisão do texto da dissertação.

À **Dra. Andrea Vieira Pontes e ao Dr. Demétrius Fernandes do Nascimento**, que conduziram a randomização do estudo.

À **Dra. Ana de Lourdes e Silva Leite**, que com muita solicitude e simpatia nos ajudou com informações e modelos para a apresentação da defesa.

Às secretárias da UNIFAC e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, **Fábia Beserra Lima, Maria Tereza Rocha, Flávia Maria Martins Aguiar e Adelânia Roque Marinho**, que sempre, com toda solicitude e competência, nos assistiram em nossas mais variadas demandas relativas ao curso de Mestrado e à elaboração do estudo.

Aos médicos residentes, às enfermeiras e aos funcionários dos Serviços de Endoscopia do **HUWC** e do **HGF**, que participaram do estudo de pesquisa durante as avaliações endoscópicas.

À **Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira**, que além de se responsabilizar pela manipulação dos medicamentos do estudo, elixir de Aroeira-do-sertão e placebo, nos prestou inestimável ajuda na redação do texto da dissertação.

À **Profa. Dra. Flávia Almeida**, que contribuiu com correções e sugestões m enriquecedoras ao texto da dissertação.

Aos **professores** que ministraram aulas no curso de Mestrado Profissional, em especial à **Profa. Gisela Camarão**, pelo constante incentivo ao nosso aprendizado.

À **Bibliotecária Norma Linhares**, diretora da Biblioteca de Ciências da Saúde da UFC, por sua valiosa ajuda com a formatação do texto da dissertação e com as referências bibliográficas.

Aos participantes da pesquisa, que, sem seu voluntariado e altruísmo em prol da ciência, o presente estudo não teria sido possível.

Ao **Laboratório Louis Pasteur**, pela realização das análises hematológicas e bioquímicas.

Ao amigo **Dr. Antônio Botelho Barroso**, que me estimulou a ingressar no curso de Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica.

RESUMO

Avaliação do efeito terapêutico da Aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) na gastropatia reativa induzida por anti-inflamatórios não esteróides. GILDO BARREIRA FURTADO. Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica. Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, 2012.

O presente ensaio clínico avaliou o efeito gastroprotetor do *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão) frente à gastropatia reativa (GR) secundária ao uso oral de aspirina (ácido acetil salicílico – AAS) em baixa dose (100 mg/dia). O *Myracrodruon urundeuva* Allemão, é planta nativa do Nordeste brasileiro, usada na medicina popular, como infusos ou decoctos da entrecasca de seu tronco, para afeções dermatológicas, respiratórias, gastrointestinais e ginecológicas. Seus extratos hidroalcolico e aquoso, submetidos a ensaios farmacológicos pré-clínicos, demonstraram efeitos anti-inflamatório, analgésico, cicatrizante, antiúlceras, anti-histamínico e antibradicinínico e a ensaios clínicos preliminares, efeitos terapêuticos sobre úlceras pépticas e cervicites. A GR por AAS, identificável e classificável endoscopicamente, foi escolhida como modelo de lesões gastroduodenais. Utilizou-se o elixir de Aroeira-do-sertão, obtido de brotos da planta jovem. O estudo, prospectivo, randomizado, duplo cego e comparativo com placebo, avaliou a ocorrência da GR por AAS em dois grupos de participantes tratados por 04 semanas, respectivamente com: AAS e Elixir de Aroeira (Grupo Aroeira) e AAS e Placebo (Grupo Placebo). Antes do tratamento (pré-estudo), os participantes, de ambos os sexos, com 21 a 65 anos, demonstraram normalidade gastroduodenal por endoscopia digestiva alta (EDA); responderam a questionário sobre sinais e sintomas digestivos, com escores de frequência e de intensidade, e submeteram-se a análises laboratoriais (hemograma completo, glicose, creatinina, TGO, TGP, TAP e TPTA). Doze sujeitos incluíram o Grupo Aroeira e 11 o Grupo Placebo. Após 04 semanas, nova EDA foi realizada, o questionário sintomático foi reaplicado e os exames laboratoriais foram repetidos (pós-estudo). As EDAs do pós-estudo evidenciaram GR por AAS em 100% dos sujeitos do Grupo Aroeira e em 82% dos sujeitos do Grupo Placebo ($p = 0,2160$). A análise dos questionários pré e pós-estudo, evidenciou ausência de variações clínicas significantes na comparação intragrupo (Grupo Aroeira, $p = 0,2907$; Grupo Placebo, $p = 0,8880$) e na comparação intergrupo (Pré-estudo, $p = 0,7951$ vs Pós-estudo, $p = 0,6809$). Em relação aos exames laboratoriais, apenas poucas variações estatísticas em comparações intragrupos foram verificadas em parâmetros do hemograma, os quais, contudo, se mantiveram nas faixas de normalidade. Também foram registradas elevações discretas nas médias das glicemias (alterações justificáveis pelo perfil da população estudada). Estas não foram estatisticamente significantes nas comparações pré e pós-estudo. Todos os demais parâmetros laboratoriais se mantiveram dentro das faixas de normalidade e não sofreram variações estatísticas significantes nas comparações pré e pós-estudo. Em conclusão, este estudo demonstrou que o *Myracrodruon urundeuva* Allemão, na formulação estudada, não oferece gastroproteção frente ao uso oral de AAS, mas também não se associa a eventos adversos gastrointestinais ou a efeitos tóxicos hematológicos ou bioquímicos. Em relação ao uso de AAS em baixas doses, o estudo demonstrou elevada incidência de GR oligossintomática nas semanas iniciais de tratamento.

Palavras-chave: Bursera, Medicamentos fitoterápicos, aspirina, gastropatias.

ABSTRACT

Evaluation of the therapeutic effect of Aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) in the Reactive Gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gildo Barreira Furtado. Advisor: Manoel Odorico de Moraes Filho. Dissertation presented to The Post-Graduated Program in Pharmacology, Professional Master Program in Clinical Pharmacology. Clinical Pharmacology Unit of Physiology and Pharmacology Department of The Universidade Federal do Ceará, 2012.

This clinical trial evaluated the gastroprotective effect of the *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão) in face of the reactive gastropathy (RG) due to the oral usage of low-dose (100 mg/day) of aspirin (acetyl salicylic acid – ASA). The *Myracrodruon urundeuva* Allemão, is a native plant of the Brazilian Northeast, used in popular medicine, as infusions or decoctos of its trunk bark, for dermatologic, respiratory, gastrointestinal and gynecologic disorders. Its hydroalcoholic and aqueous extracts were submitted to pre-clinical pharmacologic assays which showed anti-inflammatory, analgesic, healing, anti-ulcer, antihistaminic and antibradicininic effects. As well, preliminary clinical assays showed its therapeutic effects to peptic ulcers and to cervicitis. The RG due to ASA, which is identifiable and classifiable endoscopically, were chosen as gastroduodenal lesions model. It was employed the Aroeira-do-sertão elixir, obtained from burgeons of the young plant. The study was prospective, randomized, double-blind and placebo comparative and evaluated the occurrence of RG due to ASA in 2 groups of participants treated for 4 weeks, respectively with: ASA and Aroeira Elixir (Aroeira Group) and ASA and Placebo (Placebo Group). Before treatments (pre-study), the participants, from both sexes, with 21 to 65 years old, showed gastroduodenal normality by upper digestive endoscopy (UDE); answered a digestive signs and symptoms questionnaire, with frequency and intensity scores, and submitted to laboratory tests (CBC, Glucose, Creatinine, AST, ALT, PT and PTT). Twelve participants were included in the Aroeira Group and 11 in the Placebo Group. After 4 weeks of treatment, new UDEs were performed, the symptomatic questionnaire was reapplied and the laboratory tests were repeated (post-study). The post-studies UDEs showed ASA RG in 100% of the Aroeira Group participants and in 82% of the Placebo Group participants ($p = 0.2160$). The pre and post-study questionnaires analysis showed no significant clinical variations in the intragroup comparison (Aroeira Group, $p = 0.2907$; Placebo Group, $p = 0.8880$) or in the intergroup comparison (Pre-study, $p = 0.7951$ vs Post-study, $p = 0.6809$). The laboratory tests showed a few statistically significant variations in the intragroups comparisons of CBC parameters, which, however, stayed within the normal range values. As well, there were discrete elevations of the medium glucose dosages (alterations justifiable by the profile of the participants' population). However, these data were not statistically significant in the pre and post-study variations comparisons. All the other laboratory parameters stayed within the normal range values and did not show statistically significant variations in the pre and post-study comparisons. In conclusion, this study demonstrated that the *Myracrodruon urundeuva* Allemão, in the formulation studied, do not offer gastroprotection to the lesions resulting by the oral ASA usage, but neither it was associated to adverse gastrointestinal events nor to toxic hematologic or biochemical effects. In relation to the low-dose ASA therapy, the study demonstrated a high incidence of oligosymptomatic RG during the initial weeks of treatment.

Keywords: *Bursera, Phytotherapeutic drugs, Aspirin, Stomach diseases.*

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 -	<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão	17
Figura 2 -	Representações estruturais das frações enriquecidas de chalconas	19
Figura 3 -	Gastropatias de Lanza- Imagens endoscópicas	39
Figura 4 -	Avaliação dos sintomas nos sujeitos dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré-estudo e pós-estudo	54
Figura 5 -	Achados endoscópicos classificados conforme o Escore de Lanza verificados nos sujeitos dos grupos Placebo e Aroeira 4 semanas após o início do tratamento.....	56
Quadro 1 -	Classificação de Lanza	38
Quadro 2 -	Escore de FREQUÊNCIA de sinais e sintomas gastrointestinais	41
Quadro 3 -	Escore de INTENSIDADE de sinais e sintomas gastrointestinais	41
Quadro 4 -	Elixir de <i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão (Aroeira-do-sertão)	43
Quadro 5 -	Elixir placebo	43
Quadro 6 -	Fluxograma do estudo	46
Quadro 7 -	Características dos voluntários	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais dos pacientes estudados, obtidas na fase de pré-tratamento	52
Tabela 2 -	Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) dos escores dos sintomas verificados em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira em cada fase do estudo (pré e pós-estudo).....	53
Tabela 3 -	Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) dos escores de Lanza verificados em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira.....	55
Tabela 4 -	Avaliação da eficácia do elixir de Aroeira <i>versus</i> Placebo na prevenção da gastropatia reativa induzida por AAS, conforme os achados endoscópicos verificados na fase de pós-estudo	55
Tabela 5 -	Dados do hemograma referentes às mensurações realizadas nos pacientes dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré e pós-estudo	57
Tabela 6 -	Dados do coagulograma referentes às mensurações realizadas nos pacientes dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré e pós-estudo	58
Tabela 7 -	Valores dos parâmetros bioquímicos referentes às mensurações realizadas nos pacientes dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré e pós-estudo	59

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS

AAS	Ácido acetil salicílico
ACE	Enzima conversora da angiotensina
ACE	Enzima conversora da angiotensina
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ANG II	Angiotensina II
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT1	Receptor da angiotensina II
AT2	Receptor da angiotensina II
AVC	Acidente vascular cerebral
CBC	<i>Complete blood count</i>
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CNS-MS	Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde
COX	Ciclooxigenase
dL	Decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGF	Fator de crescimento epitelial
FRC	Formulário de relato de caso
g	Gramma
GMPc	Guanidina monofosfato ciclase
GR	Gastropatia Reativa
GTP	Guanidina trifosfato
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDL-C	<i>High density lipoprotein</i> Colesterol
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HUWC	Hospital Universitário Prof. Walter Cantídio
H ₂ S	Sulfeto de Hidrogênio
IBP	Inibidor de bomba de prótons
IH2	Inibidor do receptor H2 da histamina
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
ISIS-2	Second International Study of Infarct Survival

Kg	Quilograma
L	Litro
LDL-C	<i>low density lipoprotein</i> Colesterol
Lp(a)	Lipoproteína (a)
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
Nº / n	Número
NUFITO	Núcleo de fitoterápicos
6-OHDA	6-hidroxi-dopamina
ON	Óxido Nítrico
ONS	Óxido Nítrico Sintetase
ONSe	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
ONSn	Óxido Nítrico Sintetase Neuronal
ONSi	Óxido Nítrico Sintetase Induzível
<i>P</i>	Significância estatística
PCR	Proteína C reativa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ₁ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
TAP (PT)	Tempo de atividade protrombínica (<i>Prothrombine time</i>)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF α	Fator transformador alfa
TGO (AST)	Transaminase glutâmico oxalacética (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
TGP (ALT)	Transaminase glutâmico pirúvica (<i>Alanine aminotransferase</i>)
TPTA (PTT)	Tempo parcial de tromboplastina (<i>Partial thromboplastine time</i>)
U	Unidade
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	<i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão (Aroeira-do-sertão).....	16
1.2	Gastropatia reativa	21
1.3	Mecanismos de defesa da mucosa gástrica	23
1.4	Os AINES como agentes tóxicos à mucosa gastrointestinal	25
1.5	Aterosclerose	26
1.5.1	<i>Fatores de risco para aterosclerose</i>	26
1.5.2	<i>Princípio da terapia antiaterosclerótica</i>	27
1.6	AAS no tratamento das doenças vasculares agudas	27
1.6.1	<i>AAS na prevenção secundária das doenças cárdio e cerebrovasculares</i>	29
1.6.2	<i>AAS na prevenção primária das doenças cárdio e cerebrovasculares</i>	30
1.7	Prevenção da GR por AAS	31
1.8	Opções de tratamento e prevenção para GR por AAS	32
1.8.1	<i>Análogos sintéticos da prostaglandina</i>	32
1.8.2	<i>Sucralfato</i>	32
1.8.3	<i>Antagonistas dos receptores H2 da histamina</i>	33
1.8.4	<i>Inibidores da bomba de prótons</i>	33
1.8.5	<i>Comparação entre inibidores H2 e IBPs</i>	34
2	JUSTIFICATIVA	35
3	OBJETIVOS DO ESTUDO	36
3.1	Objetivo geral	36
3.2	Objetivos específicos	36
4	MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1	Tipo do estudo	37
4.2	Locais do estudo	37
4.3	Participantes do estudo	37
4.4	Seleção dos participantes	37
4.4.1	<i>Avaliações endoscópicas</i>	38
4.4.2	<i>Critérios de inclusão</i>	39
4.4.3	<i>Critérios de exclusão</i>	39
4.4.4	<i>Critérios de retirada</i>	40
4.5	Avaliação de sinais e sintomas gastrointestinais	40

4.6	Avaliações laboratoriais	42
4.7	Medicamentos do estudo	42
4.7.1	<i>Ácido acetil salicílico</i>	42
4.7.2	<i>Fitoterápico</i>	42
4.7.3	<i>Placebo</i>	43
4.8	Delineamento do estudo	43
4.8.1	<i>Pré-estudo (1ª visita)</i>	44
4.8.2	<i>Estudo clínico</i>	44
4.8.3	<i>Pós-estudo</i>	46
4.9	Desfecho do estudo	47
4.9.1	<i>Desfecho primário</i>	47
4.9.2	<i>Desfechos secundários</i>	47
4.10	Métodos estatísticos	47
4.10.1	<i>Cálculo do tamanho da amostra</i>	47
4.10.2	<i>Análise estatística</i>	48
4.11	Aspectos éticos	49
5	RESULTADOS DO ESTUDO	50
5.1	Características dos participantes	50
5.2	Determinação do poder do estudo	52
5.3	Avaliação sintomática pré e pós-estudo	53
5.4	Avaliação dos resultados endoscópicos	54
5.5	Avaliação das análises laboratoriais	56
6	DISCUSSÃO	60
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
8	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICES	76

1 INTRODUÇÃO

Evidências arqueológicas indicam que as plantas medicinais já eram utilizadas pelo homem pré-histórico e que em muitas civilizações antigas produtos botânicos eram ingeridos com propósitos curativos biomédicos e psicoterapêuticos (HALBERSTEIN, 2005).

A medicina popular vem se consolidando ao longo do tempo através de um contínuo processo de experimentação empírica que se baseia na utilização de plantas na prevenção e na cura das doenças. O uso de medicamentos fitoterápicos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou diagnóstica, passou a ser oficialmente reconhecido em 1978 pela Organização Mundial da Saúde, que recomendou a difusão, em nível mundial, dos conhecimentos necessários para o seu uso. Em 1987, a Resolução 40.33 da 40ª Assembleia Mundial de Saúde, reiterou os principais pontos das Resoluções anteriores e das recomendações feitas pela Conferência Internacional de Cuidados Primários em Saúde (Alma-Ata, 1978) e recomendou enfaticamente aos seus Estados membros:

1) Iniciar programas amplos, relativos à identificação, avaliação, preparo, cultivo e conservação de plantas usadas em medicina tradicional;

2) Assegurar a qualidade dos fármacos derivadas de medicamentos tradicionais, extraídas de plantas, pelo uso de técnicas modernas e aplicações de padrões apropriados e de boas práticas de fabricação (BRASIL, 2001).

No Brasil existe por parte dos órgãos governamentais uma preocupação em definir e regulamentar a produção e o uso dos medicamentos derivados de plantas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em sua resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004, ainda em vigor, estabelece sobre fitoterápico:

é medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (ANVISA, 2004).

Sendo a medicina uma ciência experimental, baseada em evidências claras e inequívocas, faz-se necessário que estudos clínicos conduzidos dentro de preceitos científicos avaliem e suportem a introdução dos fitoterápicos no arsenal terapêutico disponibilizado à prescrição médica.

É fundamental a aplicação de ferramentas que permitam uma avaliação crítica e racional dos estudos pré-clínicos e dos ensaios clínicos sobre a eficácia e a segurança das plantas medicinais e dos fitoterápicos. Os conhecimentos adquiridos por meio de estudos clínicos, sobretudo de ensaios clínicos, substanciam o uso terapêutico desses medicamentos.

O presente ensaio clínico teve como suporte estudos etnológicos, estudos laboratoriais realizados em animais e estudos pré-clínicos em seres humanos, os quais conferiram ao *Myracrodruon urundeuva* Allemão propriedades terapêuticas sobre vários órgãos e sistemas, inclusive sobre o trato gastrointestinal.

1.1 *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão)

A aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão), Anacardiaceae, é uma árvore encontrada no Brasil, principalmente na vegetação semiárida do Nordeste (CRUZ, 1979). Registros etnobotânicos citam os inúmeros usos desta planta, principalmente o emprego de sua casca, por seu elevado teor de taninos, para curtimento de peles e, o aproveitamento de sua madeira, muito pesada e dura, considerada uma das mais resistentes do Brasil, para vigamentos na construção civil e dormentes para estradas de ferro. Ressalta-se ainda sua resistência ao esmagamento e aos agentes físicos e biológicos e sua imputrecibilidade mesmo em contato com o solo e com a água (BRAGA, 1976).

Figura 1 – *Myracrodruon urundeuva* Allemão

Estudos etnofarmacológicos referem o uso da casca do tronco desprovida de súber, ou seja, a entrecasca, como um dos remédios vegetais de uso ginecológico mais frequente e mais antigo em medicina popular do Nordeste do Brasil. Citam também seu emprego no tratamento por via oral, sob a forma de infusos ou decoctos, de doenças do aparelho respiratório, do aparelho urinário, das hemoptises, das metrorragias e das diarreias. A planta tem excelente reputação popular no tratamento caseiro das sequelas pós-parto e de ferimentos da pele e da boca, sendo usada concomitantemente, por via oral e por via tópica (BRAGA, 1976).

Com base no vasto e secular uso da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão), foi realizado o estudo para a validação científica da planta através de vários modelos experimentais.

Ensaio toxicológicos foram realizados por Viana *et al.* (1995) e por Carlini, Duarte-Almeida e Tabach (2012). Os primeiros demonstraram que os extratos hidroalcolóico

e aquoso da entrecasca do *Myracrodruon urundeuva* Allemão são praticamente destituídos de efeitos tóxicos por via oral e apontaram a favor da ausência de efeitos teratogênicos. Porém, os estudos de Carlini, Duarte-Almeida e Tabach (2012) demonstraram que tanto os extratos do *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) como os do *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) administrados cronicamente (83 dias) a ratos machos causaram diminuição do hematócrito e, quando administrados a ratas prenhas, induziram malformações ósseas em seus fetos. Estes estudos, entretanto, não demonstraram com nenhuma das duas plantas, alterações anatomopatológicas, diminuição da capacidade de acasalamento ou infertilidade.

Os extratos hidroalcoólico e aquoso da entrecasca foram submetidos a ensaios farmacológicos pré-clínicos, que mostraram evidentes efeitos, anti-inflamatório, analgésico, cicatrizante e antiúlcera, aliados à comprovada ação anti-histamínica e antibradicinínica (VIANA *et al.*, 1995).

O efeito antiúlcera do *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) e do *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) foram testados em ratos e camundongos (CARLINI *et al.*, 2010). Os decoctos de ambas as plantas apresentaram marcante efeito protetor da mucosa gástrica contra ulcerações induzidas por estresse de imobilização em baixas temperaturas em ratos, determinaram elevação do pH gástrico e do volume do conteúdo gástrico, redução das hemorragias gástricas e do transito intestinal em doses tão baixas quanto 3,4 mg/kg, que equivalem a $\frac{1}{4}$ da dose utilizada pelo homem.

O efeito anti-inflamatório e cicatrizante do extrato de aroeira-do-sertão a 10% e 20% foi testado através de vários parâmetros morfológicos e morfométricos no modelo de colite induzida por ácido acético em ratos. Este estudo demonstrou que os animais tratados com extrato de aroeira a 10% e 20%, assim como os animais tratados com o enema standard de 5-ASA, demonstraram completa regeneração do tecido epitelial enquanto que os animais do grupo controle persistiram com exsudação inflamatória crônica e que, a regeneração observada ocorreu através de fibrose (RODRIGUES *et al.*, 2002).

Ainda em modelos de colite, o efeito cicatrizante do extrato aquoso da aroeira-do-sertão a 10% foi testado em ratos Wistar, em anastomose de cólon, sobre aspectos morfológicos e de tensão, e demonstrou atividade cicatrizante sobre a colite induzida por ácido acético a 10% e melhora da resistência à tensão da zona anastomótica (CAVALCANTE *et al.*, 2005). Igualmente, o efeito cicatrizante do extrato aquoso do *Myracrodruon urundeuva* Allemão foi avaliado sobre o aspecto histológico em anastomoses colônicas em ratos Wistar e demonstrou atividade anti-inflamatória e efeito inibitório sobre a deposição de colágeno nas

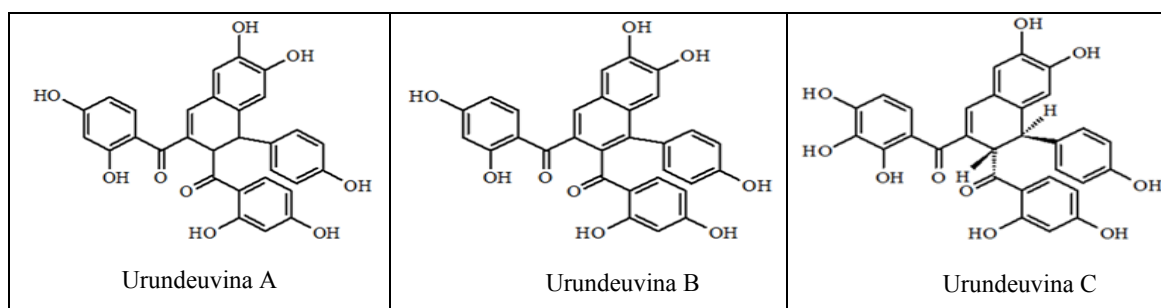
fases de inflamação e de fibroplasia do processo cicatricial da anastomose, porém, nas fases avançadas de cicatrização o processo foi similar aos dos animais do grupo controle (GOES *et al.*, 2005).

O tradicional uso popular da aroeira-do-sertão no tratamento das diarreias estimulou a avaliação de seu efeito contra o rotavirus. Esta atividade foi inferida pela habilidade do extrato de *Myracrodruon urundeuva* em prevenir o efeito citopático do rotavirus sobre as células tratadas e pela análise do RT-PCR (*real time – polymerase chain reaction*), que não detectou amplificação genética no material examinado (CECÍLIO *et al.*, 2012).

Uma potencial aplicação para o *Myracrodruon urundeuva* Allemão é a atividade inseticida contra o *Aedes aegypti*, vetor da dengue, demonstrada por um constituinte extraído de suas sementes, o m-pentadecadienil-fenol. Este composto apresentou potente atividade larvicida e pupicida e grande efeito inibitório sobre a eclosão dos ovos do *Aedes aegypti* (SOUZA *et al.*, 2012).

O extrato acetato de etila, preparado a partir da entrecasca triturada e previamente desengordurada com hexano, foi selecionado para fracionamento monitorado por seu melhor comportamento cromatográfico. O fracionamento cromatográfico do extrato resultou na separação de duas frações com destacada atividade anti-inflamatória. A análise da fração codificada como F(8-13) permitiu identificar a mistura das chalconas diméricas inéditas, urundeuvinas A, B e C. A outra fração, F(18), mostrou-se ser constituída predominantemente por taninos condensados (BANDEIRA, 2002). Estas frações são consideradas os marcadores químicos ativos do *Myracrodruon urundeuva* Allemão (BANDEIRA, 2002).

Figura 2 – Representações estruturais das frações enriquecidas de chalconas



A fração F(8-13), também denominada fração enriquecida de chalconas, mostrou atividade analgésica e anti-inflamatória ao ser testada em camundongos por via intraperitoneal nas doses de 20 a 40 mg/kg e por via oral na dose de 40 mg/kg. Este estudo foi o primeiro a demonstrar a atividade analgésica periférica e central e a atividade anti-inflamatória das chalconas diméricas naturais (VIANA; BANDEIRA; MATOS, 2003).

Em estudo realizado em modelo de morte celular induzida pela 6-hidroxiopamina (6-HODA) em culturas de células mesencefálicas de ratos, ficou demonstrada que a fração enriquecida de chalconas do *Myracrodruon urundeuva*, reduz significativamente e de maneira dose-dependente a morte celular induzida pela 6-OHDA, assim como inibe a peroxidação lipídica e previne a necrose induzida por esta neurotoxina, além de demonstrar atividade antiapoptótica. Estes achados sugerem que as chalconas do *Myracrodruon urundeuva* podem oferecer benefício, juntamente com efeitos terapêuticos em afecções neurodegenerativas como a doença de Parkinson (NOBRE-JUNIOR *et al.*, 2009).

O efeito anti-inflamatório da fração enriquecida de chalconas da aroeira-do-sertão foi testado também no modelo de conjuntivite alérgica induzida por ovalbumina em cobaias e demonstrou eficácia semelhante à de corticoides (ALBUQUERQUE; RODRIGUES; VIANA, 2004).

A avaliação da atividade antiúlcera da fração enriquecida de chalconas do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, em doses de 50 e 100 mg/kg, foi testada em modelos de úlceras induzidas por etanol e por indometacina em ratos. A atividade antiulcerogênica foi observada no modelo de úlcera por etanol, mas não foi observada no modelo de úlcera por indometacina (NÓBREGA *et al.*, 2005).

As propriedades, anti-inflamatória e antiúlcera, da fração enriquecida de taninos isolada da entrecasca do caule do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, foram avaliadas pelo teste da formalina em camundongo e, em ratos, no modelo do edema da pata induzido por carragenina e em modelos de úlcera. Os resultados mostraram que a fração enriquecida de taninos inibiu, de maneira dose dependente, ambas as fases do teste de formalina, também, inibiu significativamente o edema da pata do camundongo induzido por carragenina com doses de 5, 10 e 50 mg/kg por via intraperitoneal e diminuiu significativamente as ulcerações gástricas induzidas por indometacina com doses de 10, 20 e 50 mg/kg por via oral. No modelo de úlcera gástrica por etanol foi observada inibição significativa somente nas doses orais de 100 e 200 mg/kg. Estes resultados demonstram que a fração enriquecida de taninos, possui efeito anti-inflamatório e antiúlcera. Estas ações da fração enriquecida de taninos são, pelo

menos parcialmente, atribuídas às propriedades antioxidantes, que são reconhecidas entre os polifenóis, inclusive os taninos (SOUZA *et al.*, 2007).

A atividade cicatrizante do elixir de aroeira-do-sertão sobre úlceras pépticas duodenais em seres humanos foi avaliada em um estudo envolvendo 12 pacientes. A cicatrização completa e parcial das lesões ulcerosas foi observada respectivamente em 75% e 25% dos casos (VIANA *et al.*, 1988).

Os estudos clínicos preliminares em pacientes com úlcera péptica e em pacientes com cervicite e ectopia, utilizando respectivamente as preparações farmacotécnicas experimentais, elixir de aroeira e creme vaginal de aroeira, apoiaram a sua utilização clínica nestas doenças (VIANA *et al.*, 1995; BANDEIRA, 2002).

Fitoterápicos a base de aroeira-do-sertão são disponibilizados à população do estado do Ceará pelas Unidades de Farmácias Vivas, as quais têm como base o Projeto Farmácias-Vivas da Universidade Federal Ceará, que objetiva oferecer assistência farmacêutica às entidades públicas e privadas e às comunidades interessadas no emprego terapêutico de plantas da região; estudar cientificamente as plantas medicinais, desde a fase de cultivo das espécies até a produção; e distribuir medicamentos fabricados a partir das espécies estudadas (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 2008).

Diante da constatação de que os brotos da planta jovem, com altura superior a 40 cm, contêm os mesmos princípios ativos da entrecasca da planta adulta (BANDEIRA; MATOS; BRAZ-FILHO, 1994), a matéria prima para as preparações de aroeira-do-sertão pode ser obtida de brotos de plantas cultivadas, que atinjam altura entre 50 cm e um metro. A renovação dos brotos propicia uma coleta periódica (LORENZI; MATOS, 2008). Esta prática se reverte em medida de fundamental importância para preservação do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, planta incluída na lista do IBAMA de espécies da flora brasileira ameaçadas de extinção (IBAMA, 2008).

1.2 Gastropatia reativa

A gastropatia reativa (GR) é definida pelo conjunto de alterações endoscópicas e histológicas causadas por injúrias químicas ou físicas à mucosa gastroduodenal por agentes endógenos ou exógenos (ODZE, 2004). Como protótipo de GR tem-se as lesões associadas ao refluxo duodenogástrico de pacientes submetidos a gastrectomias parciais (DEWAR; DIXON; JOHNSON, 1983). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), classe farmacológica à qual pertence o ácido acetil salicílico (AAS), induzem alterações gástricas semelhantes às causadas

pelo refluxo duodenogástrico (WALT *et al.*, 1986) e lideram a longa lista de agentes causadores de GR, que também inclui antibióticos, quimioterápicos, bifosfonados, álcool, cocaína, hipovolemia, isquemia, estresse, traumas e radiações ionizantes (MARSHALL; WARREN, 1984; DeNARDI; RIDDELL, 1999).

Por acarretar considerável morbimortalidade, a GR por AINES é a forma que desperta maior interesse clínico. Dados da literatura apontam que até 60% dos usuários de AINES experimentam algum tipo de efeito colateral (SILVERSTEIN *et al.*, 1995; SINGH *et al.*, 1996) e, estudos endoscópicos indicam que 20% a 30% dos usuários regulares de AINES desenvolvem úlceras (LAINE, 1996; LAINE *et al.*, 1999, SIMON *et al.*, 1999; HAWKEY *et al.*, 2000). A taxa anual de hemorragia digestiva alta (HDA) causada por AINES varia de 1% a 2% e a mortalidade anual dos pacientes que sangram é de 5% a 10% (WOLFE; LICHTENSTEIN; SINGH, 1999).

Não existe uma correlação estabelecida entre sintomas ou sinais clínicos e as alterações endoscópicas e histológicas associadas à GR. Muitos pacientes são assintomáticos e outros apresentam sintomas dispépticos inespecíficos, tais como pirose retroesternal, queimação ou dor epigástrica, plenitude pós-prandial, náusea e/ou vômito, dor abdominal e diarreia (SINGH *et al.*, 1996; BHATT *et al.*, 2008; YEOMANS *et al.*, 2005).

Os achados endoscópicos da GR por AINES/AAS são predominantemente focais e incluem lesões hemorrágicas puntiformes, erosões planas e úlceras no estômago e/ou no duodeno proximal (LANZA; CHAN; QUIGLEY, 2009). Sua intensidade pode ser mensurada pela classificação idealizada por Lanza: Grau 0 = normalidade de estômago e de duodeno proximal; Grau 1 = apenas lesões hemorrágicas puntiformes; Grau 2 = até duas erosões; Grau 3 = três a dez erosões; Grau 4 = mais de 10 erosões e Grau 5 = uma ou mais úlceras. Para esta classificação, erosões são definidas como soluções de continuidade da mucosa de qualquer tamanho, planas, e com exsudação brancocenta e úlceras, como soluções de continuidade da mucosa de aspecto escavado, com diâmetro ≥ 3 mm (LANZA; CHAN; QUIGLEY, 2009). Em alguns estudos observou-se que as lesões gastroduodenais se manifestam precocemente após o início do tratamento com AINES/AAS, especialmente entre o primeiro e o terceiro mês (ABRAHAM *et al.*, 2010; TAHA *et al.*, 2009).

A escolha da GR secundária ao uso de AAS como substrato para avaliação da eficácia do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, (aroeira-do-sertão) na forma de elixir, como gastroprotetor, se deu porque as lesões que caracterizam essa condição englobam o grande grupo de lesões causadas por AINES, porque têm alta previsibilidade de ocorrência e porque são facilmente identificáveis e mensuráveis através do exame endoscópico. Esta escolha

relacionou-se também a aspectos de segurança clínica, visto que o emprego de AAS em baixas doses tem aceitáveis riscos de complicações quando usado em sujeitos não pertencentes a grupos de risco para hemorragias digestivas por AINES (SERRANO *et al.*, 2002), condições que foram observadas nos critérios de inclusão no presente estudo. Corroborou ainda para opção por este modelo de lesões gastroduodenais, a grande dimensão que a GR por AAS assumiu a partir da intensa utilização do AAS e de outros antiplaquetários para o tratamento e prevenção de eventos cardiovasculares associados à doença aterosclerótica.

1.3 Mecanismos de defesa da mucosa gástrica

As lesões epiteliais gastroduodenais podem ocorrer quando os efeitos de agentes tóxicos, tais como ácidos gástricos, secreções biliopancreáticas, medicamentos, álcool, etc., suplantam os mecanismos de defesa da mucosa. Estes mecanismos podem ser divididos em três componentes: pré-epitelial, epitelial e subepitelial (CRYER; KIMMEY, 1998; DEL VALLE, 2008).

O componente pré-epitelial corresponde a uma camada viscosa composta por muco, bicarbonato e fosfolipídios que recobre o epitélio e que atua impedindo que agentes nocivos presentes na luz gastroduodenal entrem em contato direto com as células epiteliais. O muco e o bicarbonato são secretados pelas células epiteliais e mantêm pH neutro na superfície epitelial para fazer face ao pH ácido do conteúdo gástrico, o qual chega a atingir valores entre 1 e 2 em condições de jejum (FLEMSTRÖM, 1977; ATUMA, 2001).

O componente epitelial é constituído pelas células da superfície epitelial. Estas, através de suas fortes junções intercelulares, impedem a retrodifusão dos íons de hidrogênios e, através de seu potencial regenerativo e migratório, atuam na reparação das injurias mucosas (LACY, 1984).

O componente subepitelial é constituído pelo fluxo sanguíneo da camada submucosa, que fornece suprimento de micronutrientes e de oxigênio, necessários ao metabolismo e à produção de muco e de bicarbonato pelas células epiteliais. Ao fluxo sanguíneo, cabe também a remoção dos agentes tóxicos dos sítios subepiteliais (YASUE, 1988; BRZOZOWSKI *et al.*, 2005; SZABO, 1991; REDFERN, 1989).

As prostaglandinas têm função determinante na manutenção da mucosa gástrica, pois regulam a secreção de muco e de bicarbonato, inibem a secreção ácida, mantêm o fluxo

sanguíneo e a reconstituição celular, assim como inibem o recrutamento de leucócitos e a liberação de mediadores inflamatórios (WALLACE; TIGLEY, 1995).

As prostaglandinas são produzidas a partir do ácido araquidônico através de reações que envolvem as enzimas cicloxigenases (COX). Dois tipos de cicloxigenases foram identificados em células de mamíferos no início dos anos 90 e foram denominados de COX-1 e COX-2. A COX-1 tem uma expressão constitutiva, isto é, está naturalmente presente no organismo, especialmente no estômago e nos rins, onde participa da integridade basal dos tecidos. A COX-2 é dita enzima induzível, isto é, não é residente dos tecidos orgânicos, mas se forma a partir de estímulos inflamatórios. As prostaglandinas participam intensamente nos três componentes dos mecanismos de defesa da mucosa gástrica (BRZOZOWSKI *et al.*, 2005; SZABO, 1991; REDFERN, 1989).

O conceito de citoproteção foi introduzido no final da década de 1970 quando Robert *et al.* (1979) demonstraram que a prostaglandina E₂, em mínimas quantidades, era capaz de inibir a necrose causada à mucosa gástrica de ratos por etanol a 100%, ácido clorídrico 0,6N, hidróxido de sódio 0,2N, cloreto de sódio a 25% e água fervente.

Posteriormente, propriedades gastroprotetoras foram atribuídas a muitos outros fatores, tais como o fator de crescimento epitelial (EGF), fator transformador alfa (TGF α), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), gastrina, colecistocinina, leptina, e grelina. A ação protetora desses peptídeos intestinais tem sido atribuída à liberação de prostaglandinas. Outro peptídeo, entretanto, a angiotensina, componente do clássico sistema renina/angiotensina parece também está envolvida nos mecanismos de gastrointegridade e gastroproteção. Após a estimulação da renina, a angiotensina I circulante é convertida em angiotensina II (ANG II) pela enzima conversora de angiotensina (ACE). A ANG II age ligando-se aos receptores AT1 e AT2 que parecem ser ativados durante o estresse e contribuir para a patogênese do estresse por frio e por isquemia induzida por reperfusão. Novos componentes funcionais do sistema renina/angiotensina, Ang-(1-7), Ang IV, Ang-(1-12) e ACE2, parecem atuar na gastroproteção. O pré-tratamento com Ang-(1-7) exibe potente atividade gastroprotetora contra lesões induzidas por estresse de baixas temperaturas em animais, o que sugere que outros metabólitos vasoativos da ANG II estejam envolvidos nos mecanismos de gastrointegridade e gastroproteção. (BRZOZOWSKI *et al.*, 2012; TARNAWSKI; AHLUWALIA; JONES, 2012).

Também merecem destaque as participações do óxido nítrico (ON) e do sulfeto de hidrogênio (H₂S) nos mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal.

Assim como as prostaglandinas, o ON atua no controle do fluxo sanguíneo e na manutenção da integridade mucosa. Ele também é fundamental na manutenção do tônus vascular. O ON é sintetizado pela conversão, em quantidades isomolares, da L-arginina em L-citrulina e ON. Uma vez gerado, se liga ao grupo heme da glândula ciclase solúvel, que catalisa a conversão do GTP (guanidina trifosfato) em GMPc (guanidina monofosfato cíclica) (MONCADA; HIGGS, 1993). O GMPc se liga e modifica proteínas específicas, quinases, canais iônicos e fosfodiesterases, promovendo respostas celulares. A oxidação da L-arginina em L-citrulina e ON é catalisada por três isoformas da enzima óxido nítrico sintetase (NOS). No trato digestório duas destas são constitutivas, o óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e a neuronal (nNOS) (CHO, 2001). A terceira isoforma da enzima (iNOS), é induzível por processos inflamatórios e expressada principalmente em macrófagos e neutrófilos (WALLACE; MILLER, 2000). Os mecanismos de proteção da mucosa gastroduodenal mediados por ON e prostaglandinas são cooperativos, sendo que a supressão de um pode levar ao aumento compensatório do outro (WALLACE; MILLER, 2000; MORIN *et al.*, 2001).

O H₂S é um gás que apresenta muitas semelhanças com o gás ON. Efeitos cicatrizantes do H₂S sobre úlceras gástricas foram demonstrados e atribuídos às suas ações estimulantes sobre a angiogênese (PAPAPETROPOULOS *et al.*, 2009).

Outro mecanismo de defesa da mucosa gástrica é associado aos fatores trefoil, uma família de proteínas abundantemente expressadas pelas células mucosas gastrointestinais. Em modelos de gastrite por etanol e por indometacina em ratos demonstrou-se que a administração oral de fatores trefoil intestinais foi eficaz na proteção da mucosa gástrica. Estes peptídeos contribuem com a defesa superficial da mucosa gástrica (BABYATSKY *et al.*, 1996).

Existem ainda os receptores farnesoides-X que são sensores de ácidos biliares e que atuam na manutenção da homeostase intestinal. Foi demonstrado que agonistas dos receptores farnesoides-X protegem a mucosa gástrica contra injúrias causadas por AAS e AINES através de um mecanismo mediado pela cistationina-γ-liase, uma enzima requerida para geração de sulfeto de hidrogênio. Estes receptores são essenciais para manutenção das barreiras mucosas, gástrica e intestinal (FIORUCCI *et al.*, 2011).

1.4 Os AINES como agentes tóxicos à mucosa gastrointestinal

São aceitos dois mecanismos através dos quais os AINES causam agressão à mucosa gastrointestinal.

O primeiro se dá pela inibição da cicloxigenase e conseqüentemente pela diminuição na produção de prostaglandinas. Esta inibição pode ser reversível para maioria dos AINES, mas que é irreversível para o AAS (CRYER; SPECHLER, 2006).

O segundo mecanismo, independente das prostaglandinas, é apresentado pela teoria do “aprisionamento” dos AINES (*the “trapping” theory*). De acordo com esta teoria, os AINES, que na sua maioria são ácidos orgânicos fracos, apresentam-se no suco gástrico em estado não ionizado e, portanto, lipossolúveis. Assim, eles atravessam facilmente as membranas citoplasmáticas das células epiteliais e, nos citoplasmas, em pH neutro, são reionizados e passam a uma forma não lipossolúvel e pouco difusível. Dessa forma ficam “presos” e se acumulam nos sítios intracelulares causando dano celular (LAINE, 1996). Os AINES no interior das células epiteliais comprometem a barreira mucosa gástrica, por reduzirem a geração de adenosina trifosfato e a secreção de muco e, no interior de mastócitos subepiteliais, provocam a liberação de histamina que causa dano microvascular. Estes eventos levam finalmente a uma autodigestão da mucosa pelo suco gástrico gerando uma grande variedade de lesões mucosas (KOBAYASHI; YABANA, 2007).

1.5 Aterosclerose

Aterosclerose é uma inflamação crônica que ocorre em resposta ao acúmulo de lipídios na parede arterial. Inicialmente placas lipídicas evoluem silenciosamente por anos ou décadas na íntima das artérias. Quando ocorrem erosões ou fissuras das placas ateroscleróticas desencadeia-se em poucos minutos ou segundos a formação de trombos que causam oclusão arterial aguda e isquemia dos tecidos irrigados pela artéria comprometida. Da isquemia podem resultar dramáticas manifestações clínicas. Estima-se que 90% dos casos de infartos do miocárdio (IM), 60% dos casos de acidentes vasculares cerebrais (AVC), um terço dos casos de demência e a maioria dos casos de insuficiência cardíaca são causados por aterosclerose (GÖRAN, 2011).

1.5.1 Fatores de risco para aterosclerose

Os maiores fatores de risco para a aterosclerose são o aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein* – LDL) que se ligam ao colesterol (LDL-C), tabagismo, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, história familiar de doença coronariana, de AVC isquêmico e de doença arterial periférica,

obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, altos níveis plasmáticos de lipoproteína (a) [Lp(a)], hiperfibrinogenemia, aumento do marcador inflamatório PCR (proteína C reativa) e sedentarismo. Mais recentemente, novos fatores de risco têm se somado a esta lista, tais como hiperuricemia, estresse psicossocial, estresse reacional (depressão e ansiedade) e distúrbios do sono. Um fenótipo lipoprotéico aterogênico tem sido definido pela associação da presença predominante de pequenas e densas partículas de LDL-C, de hipertrigliceridemia e de baixos níveis de HDL (*high density lipoprotein*) colesterol (HDL-C). Este fenótipo lipoprotéico que é fortemente associado à obesidade, à resistência periférica à insulina, à hipertensão e ao metabolismo lipoprotéico pós-prandial anormal; é similar à chamada síndrome metabólica (HANSSON, 2005).

1.5.2 Princípio da terapia antiaterosclerótica

O tratamento atual da aterosclerose consiste em medidas preventivas que controlem os seus fatores de risco e em intervenções que viabilizem a manutenção da perfusão das artérias afetadas nas situações agudas. As medidas preventivas já estabelecidas incluem o combate ao tabagismo, dietas ou fármacos para reduzir as taxas de LDL-C e a hipertensão arterial. Também têm suporte em dados da literatura, intervenções sobre a hiperglicemia, sobre os baixos níveis de HDL-C, sobre a hipertrigliceridemia, a obesidade e o sedentarismo. As estatinas claramente reduzem as lesões ateroscleróticas e inibem suas progressões. O AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos e inibidores das enzimas conversoras de angiotensina fazem parte da rotina de prevenção da doença cardíaca coronariana. Os inibidores da agregação plaquetária são largamente usados na prevenção secundária da aterosclerose (CORTI, 2005; CROUSE, 2007).

1.6 AAS no tratamento das doenças vasculares agudas

A ativação e a agregação das plaquetas com a subsequente ativação da cascata de coagulação têm um papel fundamental para o início de eventos cardiovasculares oclusivos, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (FUSTER *et al.*, 1992).

O mecanismo de ação do AAS envolve a inibição da ativação e da agregação plaquetária. Este mecanismo foi descrito em 1971, pelo farmacologista inglês John Vane

(VANE, 1971). Este autor demonstrou que o AAS causa uma inibição irreversível da COX-1 plaquetária e conseqüentemente impede a síntese de prostaglandinas.

Nas plaquetas a COX-1 produz o tromboxane A₂, um poderoso promotor da agregação plaquetária. Assim, o AAS inibindo irreversivelmente a COX-1 bloqueia a geração de tromboxane A₂ e a agregação plaquetária (VANE; FLOWER; BOTTING, 1990). Como as plaquetas não têm núcleos e não sintetizam DNA, não têm, portanto, capacidade de regenerar a COX-1 e assim, a inibição irreversível desta enzima faz com que durante toda a sobrevivência plaquetária perca o bloqueio de sua atividade agregante.

Este bloqueio ocorre em poucos dias do início do tratamento com doses baixas de AAS e pode ser antecipado com doses intermediárias, porém não há interesse em usar doses elevadas (500 a 1500 mg/dia), o que só aumentaria os efeitos adversos (BAIGENT *et al.*, 2002). Para que se restabeleça a ativação e a agregação plaquetária a geração de novas plaquetas pela medula óssea se faz necessário (VANE; BOTTING, 2003).

O AAS também atua na prevenção das doenças cardiovasculares através de outros mecanismos. Ele bloqueia a formação de vasoconstritores COX-dependentes que contribuem para disfunção endotelial na aterosclerose. Bloqueando a formação desses vasoconstritores o AAS promove vasodilatação, reduz a trombose e inibe a progressão da aterosclerose (HUSAIN *et al.*, 1998).

Outras ações do AAS são observadas na redução da resposta inflamatória em pacientes com doença arterial coronariana (RIDKER *et al.*, 1997) e na inibição da progressão da aterosclerose, esta, através da proteção da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (STEER *et al.*, 1997).

Estudos científicos confirmam a eficácia do uso de AAS no tratamento da síndrome coronariana aguda. O ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival – Collaborative Group, 1988) e a “*American Heart Association*” juntamente com o “*American College of Cardiology*” recomendam que, na síndrome coronariana aguda, o AAS seja administrado o mais precocemente possível, numa dose inicial entre 162 e 325 mg/dia e, que seja continuado indefinidamente, numa dose entre 75 e 162 mg/dia. Na dose de 162 mg/dia o AAS demonstrou redução de 23% da mortalidade por IM e de quase 50% da recidiva de IM e de AVC, tanto em homens como em mulheres. O maior benefício do AAS se mostrou nos pacientes que se submeteram a angioplastias de coronárias. Nesses casos observou-se redução de 53% de IM, de AVC e de morte vascular (BAIGENT *et al.*, 2002).

Outra ação do AAS foi demonstrada na redução significativa do risco de recidiva e de morte, sem aumentar o risco de AVC hemorrágico, quando administrado por 2 a 4

semanas a partir das 48 horas iniciais pós-AVC isquêmico (SANDERCOCK, 1997; CHEN, 1997).

Estudos recentes demonstraram que o AAS em baixas doses, não só bloqueia a ciclooxigenase, como inibe a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* – NADPH) oxidase e, conseqüentemente, a geração de espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* – ROS), o que se associa à proliferação neovascular (angiogênese) (MITRA *et al.*, 2012) e à patogênese da hipertensão arterial e da remodelação pós-lesão tecidual por proliferação de fibroblastos e por síntese de colágeno (WANG *et al.*, 2012).

Outro recente estudo (OTTO *et al.*, 2012), especula que o AAS em baixas doses tem ação protetora contra a falência de múltiplos órgãos por sepses. O estudo analisou retrospectivamente 886 prontuários de paciente admitidos em unidades de terapia intensiva por sepses e observou que aqueles em uso de AAS 100 mg/dia, como profilaxia secundária de complicações ateroscleróticas, tiveram mortalidade significativamente menor do que não usuários de AAS. A ação protetora do AAS nesse contexto estaria provavelmente associada à inibição da atividade plaquetária e ao aumento da atividade anti-inflamatória da lipoxina A4.

1.6.1 AAS na prevenção secundária das doenças cardíaco e cerebrovasculares

Prevenção secundária se refere ao uso do AAS para prevenir a recidiva de eventos cardíaco e cerebrovasculares em pacientes vitimados por estas complicações da doença aterosclerótica. Vários estudos demonstraram que o uso prolongado de AAS para este grupo de pacientes reduz o risco anual de eventos vasculares graves como IM, ACV e morte vascular. Contra estes benefícios do AAS aparecem os riscos das graves complicações hemorrágicas, gastrointestinais e extracranianas. Estes riscos, contudo, são relativamente menores do que as complicações cardiovasculares e por isso os benefícios da prevenção secundária com AAS suplantam os riscos hemorrágicos. Em 2002, uma meta-análise examinou 287 estudos randomizados com total de 135000 pacientes de alto risco submetidos à terapia antiplaquetária, AAS na sua maioria, comparados com grupo controle de 77000 pacientes em diferentes regimes antiplaquetários (BAIGENT *et al.*, 2002). Os resultados dessa meta-análise mostraram que entre os pacientes de alto risco, que incluíam casos de IM, AVC agudo, antecedente de AVC, isquemia cerebral transitória, doença arterial periférica e fibrilação atrial, a terapia antiplaquetária reduziu em 25% qualquer combinação de complicações vasculares sérias, em 33% a ocorrência de IM não fatais, em 25% a ocorrência

de AVC não fatais e em 17% a mortalidade vascular. Os resultados também demonstraram que os benefícios da terapia suplantaram as complicações hemorrágicas extracranianas em todas as categorias de alto risco. AAS e outros antiplaquetários orais protegem a maioria dos pacientes com risco de sofrerem eventos vasculares oclusivos.

1.6.2 AAS na prevenção primária das doenças cardíaco e cerebrovasculares

Prevenção primária se refere ao uso de AAS em pacientes considerados de risco para, mas sem antecedentes de complicações cardíaco ou cerebrovasculares. Para esta modalidade preventiva, o equilíbrio entre os benefícios e os riscos do uso de AAS são menos claros do que se observa em relação à prevenção secundária, entretanto, a despeito desses riscos, existe uma tendência generalizada para adoção dessa terapia em pacientes com risco moderado para doença coronariana. Existe ainda uma tendência para adoção dessa terapia preventiva em razão do aumento da idade em pessoas de risco, diante do argumento de que a incidência da doença cardiovascular é maior em idades elevadas (HAYDEN *et al.*, 2002).

Com objetivo de avaliar os benefícios e os riscos do AAS em baixas doses na prevenção primária da doença cardiovascular, já foram realizados até o momento, seis importantes estudos randomizados, que juntos acompanharam 95456 sujeitos por períodos de 3,6 a 10,1 anos (HARTNEY *et al.*, 1988; PETO *et al.*, 1988; THROMBOSIS..., 1998; PARVING, 1998; RONCAGLIONI, 2001; RIDKER *et al.*, 2005). Uma meta-análise (*The Antithrombotic Trialist' Collaboration*) demonstrou que o uso de AAS promove uma redução de 12% na ocorrência de eventos cardiovasculares graves (AAS = 0.51% vs controle = 0.57%, por ano, $p = 0.0001$). (ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION, 2002). Os resultados dessa meta-análise demonstraram também que o uso de AAS aumentou os casos de sangramentos gastrointestinais importantes e de sangramentos extracranianos (0,10% vs 0,07% por ano, $p < 0,0001$) e que os principais fatores de risco para doença coronariana são também fatores de risco para sangramento.

Uma segunda meta-análise (BERGER *et al.*, 2006) envolvendo os seis estudos randomizados supracitados, avaliou a prevenção primária com AAS, especificamente em relação ao sexo. Os resultados demonstraram que a terapia com AAS reduz significativamente o risco de eventos cardiovasculares em ambos os sexos, mas que, entretanto, os tipos específicos de benefício diferem bastante entre homens e mulheres.

Em resumo, estes estudos randomizados demonstraram que o uso de AAS reduz o risco de eventos cardiovasculares em adultos sem antecedentes de complicações das doenças

cardiovasculares. A terapia com AAS reduz significativamente o risco de eventos cardiovasculares principalmente por reduzir o risco de AVC isquêmico, sem demonstrar redução significativa do risco de IM em mulheres e, predominantemente, por reduzir o risco de IM sem reduzir significativamente o risco de ACV em homens.

1.7 Prevenção da GR por AAS

Esta modalidade terapêutica deve ser adotada nos pacientes considerados de risco para sangramento gastrointestinal. De acordo com protocolos estabelecidos por consensos de especialistas (BHATT *et al.*, 2008; LANZA; CHAN; QUIGLEY, 2009), são considerados riscos para hemorragias digestivas por uso de AAS: (a) úlcera gastroduodenal prévia com ou sem complicação; (b) idade > 65 anos; (c) uso concomitante de corticosteroides; (d) uso concomitante de outros AINES ou de outro antiplaquetário e (e) uso concomitante de anticoagulante (varfarina). O risco de sangramento gastrointestinal é estratificado em: (i) elevado – história recente de úlcera péptica complicada e associação pelo menos 2 dos fatores de risco supracitados; (ii) moderado – idade > 65 anos, uso concomitante de AINES em doses elevadas; história prévia de úlcera não-complicada, uso concomitante de corticosteroides, de anticoagulante ou de outro antiplaquetário e (iii) baixo – inexistência das condições supracitadas. Para situações de baixo risco o AAS pode ser prescrito em baixas doses, sem necessidade da associação de gastroprotetores. Para situações de risco moderado e de risco elevado é recomendada a associação de um inibidor de bomba de prótons (omeprazol ou rabeprazol 20mg; lansoprazol 30; pantoprazol ou esomeprazol 40mg) ou de misoprostol 800mcg. Para pacientes de alto risco em uso contínuo de AAS, além do emprego de um gastroprotetor deve-se evitar qualquer associação de AINES, mesmo de inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2) ou de outros antiplaquetários. Em todos os casos de alto risco e naqueles com história prévia de úlcera péptica deve-se pesquisar a presença de *Helicobacter pylori* e tratar os casos positivos.

Apesar do seu potencial lesivo para mucosa gastroduodenal, o AAS, usado como antiplaquetário, é fundamental na prevenção da recidiva de eventos tromboembólicos em vítimas de lesões ateroscleróticas cardíaco e cerebrovasculares, assim como para prevenção primária dessas lesões em pacientes de alto risco para estes eventos, tais como em hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos, obesos e sedentários.

1.8 Opções de tratamento e prevenção para GR por AAS

Dentre as opções farmacológicas para prevenção e tratamento da GR destacam-se os análogos da prostaglandina, o sucralfato, os inibidores de bomba de prótons (IBP) e os inibidores dos receptores H2 da histamina (IH2).

1.8.1 Análogos sintéticos da prostaglandina

Como a depleção de prostaglandinas é o principal mecanismo para o desenvolvimento das lesões gastrointestinais devidas aos inibidores das cicloxigenases, justifica-se a prescrição de prostaglandinas sintéticas juntamente com os AINES. A prostaglandina sintética mais utilizada na clínica é o misoprostol. O efeito específico do misoprostol 800 mcg/dia em voluntários em uso de AAS 300 mg/dia reduziu significativamente o desenvolvimento de erosões gastroduodenais observadas endoscopicamente (DONNELLY *et al.*, 2000). O misoprostol também se mostrou superior ao placebo na prevenção da recorrência de úlceras entre pacientes com histórias prévias de doença ulcerosa péptica que recebiam baixas doses de AAS além de outros AINES (GOLDSTEIN *et al.*, 2004). O misoprostol, entretanto, se associa a efeitos colaterais, tais como cólicas abdominais e diarreia intensa, que frequentemente provocam o abandono ao tratamento. Além disso, tem efeito abortivo, razão pela qual deixou de ser comercializado livremente em muitos países, inclusive no Brasil. Atualmente, no Brasil seu uso hospitalar é permitido especificamente para fins gineco-obstétricos (BRASIL, 2010).

1.8.2 Sucralfato

O sucralfato é um sal de sacarose com base de alumínio que adere ao assoalho da lesão ulcerosa impedindo seu contato com o suco gástrico. Ele fortalece a barreira de muco-bicarbonato, a hidrofobicidade mucosa, o fluxo sanguíneo local, a produção local de prostaglandinas e tem ação inibitória sobre a pepsina (REES, 1991). Age promovendo a cicatrização de úlceras e erosões gastroduodenais associadas ao uso de AINES, contudo seu emprego faz sentido somente quando o uso do agente agressor (AINES/AAS) já tiver sido interrompido, pois não parece ter efeito preventivo (SCHEIMAN, 2012).

1.8.3 Antagonistas dos receptores H2 da histamina

Dois representantes da família dos inibidores dos receptores H2 da histamina (IH2), a ranitidina e a famotidina, têm importância como opções na terapia das doenças ácido-pépticas. Os IH2 suprimem a produção gástrica de ácido entre 37% a 68% nas 24 horas e têm efeitos protetores em pacientes em uso de AAS (JONES *et al.*, 1987; HOWDEN; HUNT, 1990). Existem poucos dados sobre o uso dos IH2 em associação com AAS em baixas doses, porém um estudo demonstrou que a ranitidina na dose de 150 mg/dia reduziu a taxa de sangramento gástrico em pacientes em uso de AAS 300 mg/dia (KITCHINGMAN *et al.*, 1989). Um recente estudo japonês demonstrou que a famotidina tem eficácia semelhante à dos IBPs e que ambos, IH2 e IBPs, são superiores ao misoprostol (NAKASHIMA *et al.*, 2009). Uma desvantagem dos IH2 é a possibilidade da ocorrência de taquifilaxia por seu uso prolongado (ABRAHAM *et al.*, 2010). Apesar dos IH2s serem menos potentes do que os IBPs na redução do risco de complicações gastrointestinais associados ao uso de antiplaquetários, um recente consenso de especialistas os apresentou como opções para pacientes em terapia antiplaquetária com tienopiridinas, pois estas podem ter seus efeitos terapêuticos reduzidos diante de interações com os IBPs (ABRAHAM *et al.*, 2010).

1.8.4 Inibidores da bomba de prótons

Todos os membros da família dos inibidores da bomba de prótons exercem potente supressão da acidez gástrica e são bastante utilizados na clínica. O primeiro a ser lançado no mercado, há mais de duas décadas, foi o omeprazol, que ainda é amplamente utilizado em todo o mundo, especialmente para controle das doenças pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. Atualmente, conta-se com pelo menos mais quatro opções de inibidores de bomba de prótons, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. Com relação ao uso desses fármacos para tratamento e prevenção das lesões gastroduodenais por AINES, destacam-se alguns estudos. Dois estudos endoscópicos realizados em voluntários sadios, um empregando omeprazol outro lansoprazol, demonstraram redução estatisticamente significativa do risco de lesões gastroduodenais por uso de AAS 300 mg/dia (SIMON; ELSNER; MULLER, 1995; MÜLLER; FUCHS; SIMON, 1997). Outro estudo avaliou o efeito do esomeprazol em reduzir o risco de úlceras gástricas e duodenais e a ocorrência de sintomas dispépticos em comparação com placebo em pacientes tratados continuamente com aspirina em baixas doses. Este estudo randomizou 991 pacientes, com idade ≥ 60 anos e sem

úlceras gastroduodenais em exame endoscópico preliminar, que foram tratados simultaneamente com AAS 75 a 325 mg/dia e esomeprazol 20 mg (n = 493) ou placebo (n = 498) por 26 semanas. A avaliação final demonstrou 27 (5,4%) úlceras gástricas ou duodenais no grupo placebo contra 8 (1,6%) no grupo de esomeprazol ($p = 0,0007$). O grupo tratado com esomeprazol também apresentou menores taxas de pirose, de regurgitação ácida e de dor epigástrica do que o grupo tratado com placebo ($p < 0,05$) (YEOMANS *et al.*, 2008). O Pantoprazol 40 mg/dia também foi testado e demonstrou superioridade em comparação com o placebo, na prevenção de úlceras pépticas em portadores de artrite reumatoide em uso contínuo de AINES (BIANCHI PORRO *et al.*, 2000). Após vários anos de intensa utilização dos IBPs em todo o mundo começam-se a observar, especialmente em casos de uso contínuo e prolongado, alguns efeitos colaterais que devem ser considerados. São relatadas associações com osteoporose, nefrite intersticial, distúrbios hidroeletrólíticos, diarreias por *Clostridium difficile*, pneumonias comunitárias e nosocomiais, interação farmacológica com copidogrel, deficiência de vitamina B12, síndrome de hipersecreção ácida de ressalto, hipomagnesemia refratária e indução de pólipos gástricos (CARMACK *et al.*, 2009; OH, 2011). Apesar dessas limitações, os IBPs são considerados pelos consensos de especialistas como os medicamentos de eleição para a profilaxia da GR por AAS.

1.8.5 Comparação entre inibidores H2 e IBPs

Diversos estudos observacionais (LANAS *et al.*, 2000, 2007; NG *et al.*, 2004) e um estudo randomizado (NG *et al.*, 2010) demonstraram a superioridade dos IBPs sobre os IH2s na prevenção das complicações gastrointestinais associadas ao uso de antiplaquetários. O estudo randomizado (NG *et al.*, 2010), envolveu 160 portadores de doenças cardiovasculares, com antecedentes de úlceras e/ou erosões gastroduodenais por uso de AAS associadas ou não a sangramentos gastrintestinais, para se submeterem a tratamento com AAS 80mg/dia e IBP (pantoprazol 20mg pela manhã e placebo a noite) ou AAS 80 mg e IH2 (famotidina 40 mg pela manhã e a noite). O objetivo primário do estudo foi avaliar a recorrência de sintomas dispépticos ou de úlceras/erosões hemorrágicas num período de 8 semanas. Cento e trinta pacientes concluíram o estudo. Recidiva de sintomas dispépticos foi observada em 13 de 65 pacientes (20%) do grupo de famotidina e em zero de 65 pacientes (0%) do grupo pantoprazol ($p < 0,0001$) e recidiva de úlceras/erosões hemorrágicas foram observadas em 5 de 65 pacientes (7,7%) no grupo de famotidina contra zero de 65 pacientes

(0%) do grupo de pantoprazol ($p < 0,0031$). Nenhum paciente desenvolveu complicações graves tais com úlceras perfuradas ou obstruções por úlceras.

2 JUSTIFICATIVA

Dentre as opções farmacológicas para tratamento e prevenção da GR por AINES/AAS, destacam-se os inibidores de bomba de prótons (IBPs) (BHATT *et al.*, 2008; ABRAHAM *et al.*, 2010), os inibidores dos receptores H2 da histamina (IH2) (TAHA *et al.*, 2009) e os citoprotetores, como o misoprostol, um análogo da prostaglandina (GRAHAM; AGRAWAL; ROTH, 1988). Contudo, sobre cada uma dessas classes farmacológicas existem restrições consideráveis. Contra os IH2 pesa a ocorrência de taquifilaxia (ABRAHAM, 2010), contra o misoprostol, seu potencial abortivo e seu efeito diarreico (JONES *et al.*, 2008) e contra os IBPs, principalmente se usados continuamente, relatos de associações com osteoporose, nefrite intersticial, distúrbios hidroeletrolíticos, diarreias por *Clostridium difficile*, pneumonias comunitárias e nosocomiais, interação farmacológica com copidogrel, deficiência de vitamina B12, síndrome de hipersecreção ácida de ressaltos, hipomagnesemia refratária e indução de pólipos gástricos (CARMACK, 2009; OH, 2011). Entretanto, pela falta de melhores opções, os IBPs são considerados pelos consensos de especialistas os fármacos de eleição para a profilaxia da GR por AAS. Diante das limitações associadas aos medicamentos disponíveis como gastroprotetores, justifica-se que se continue em busca de novas alternativas farmacológicas que possam ter ação profilática sobre a GR associada ao uso de AINES/AAS. Baseados em estudos etnológicos e em estudos científicos já realizados, em animais de laboratório e em humanos, que demonstraram que o extrato *Myracrodruon urundeuva* Allemão apresenta efeito inibitório sobre a secreção gástrica e efeito cicatrizante sobre úlceras gástricas e duodenais (VIANA *et al.*, 1995, 1988; CARLINI *et al.*, 2010), nos propusemos investigar a possível ação gastroprotetora deste fitoterápico frente à GR por AAS. A confirmação desse efeito poderá se reverter num grande marco científico, dado a importância clínica da GR no contexto da prevenção primária e secundária das cardiovasculopatias ateroscleróticas que se baseia no emprego de antiplaquetários. Também poderá ser de grande interesse social a viabilização de um fitoterápico com tais características farmacológicas.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito gastroprotetor do elixir de aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) versus placebo na gastropatia reativa induzida por AAS em baixa dose, em voluntários isentos de lesões mucosas gastroduodenais ao exame endoscópico e com pesquisa negativa para *Helicobacter pylori* ao teste da urease.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar o perfil de apresentação clínica da GR induzida por AAS.
- Determinar o percentual de GR em pacientes em uso contínuo de AAS.
- Determinar a segurança do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão por via oral (15 mL três vezes ao dia).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo do estudo

Estudo clínico, prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em paralelo, com objetivo de avaliar a eficácia do elixir *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão) na prevenção da GR induzida por uso contínuo de AAS em baixas doses.

4.2 Locais do estudo

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Farmacologia Clínica da UFC (UNIFAC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), situada à Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Fortaleza-Ceará e nos Serviços de Endoscopia do Hospital Universitário Prof. Walter Cantídio (HUWC) e do Hospital Geral de Fortaleza (HGF). A UNIFAC faz parte da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospital de Ensino.

4.3 Participantes do estudo

A amostra estudada foi constituída por dois tipos de participantes, de ambos os sexos e com idades entre 21 e 65 anos: (1) indivíduos com indicações para profilaxia primária de eventos tromboembólicos com AAS em baixa dose, por serem portadores de uma ou mais das seguintes condições: diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, arteriopatias periféricas e obesidade; (2) voluntários saudáveis.

4.4 Seleção dos participantes

Objetivando a homogeneidade da amostra a ser estudada e respeitando os preceitos éticos foram recrutados, sem restrições étnicas, de gênero ou de qualquer outra ordem, exceto aos limites de idade, pacientes dirigidos aos Serviços de Endoscopia do HUWC e do HGF para avaliações endoscópicas por sintomas digestivos diversos, que, por se revelarem portadores de fatores de risco para eventos vasculares tromboembólicos nas anamneses pré-endoscópicas (diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, arteriopatia vascular periférica e obesidade, quer isoladamente ou em associações), se

enquadravam nas indicações clínicas para se submeterem à profilaxia primária para estas condições mórbidas através do emprego de antiplaquetários e também, que apresentavam ao exame endoscópico normalidade gastroduodenal e ausência de infecção pelo *Helicobacter pylori*. Também puderam ser admitidos no estudo voluntários não portadores de fatores de risco específicos para eventos tromboembólicos, mas que se enquadravam nos demais critérios de inclusão do estudo.

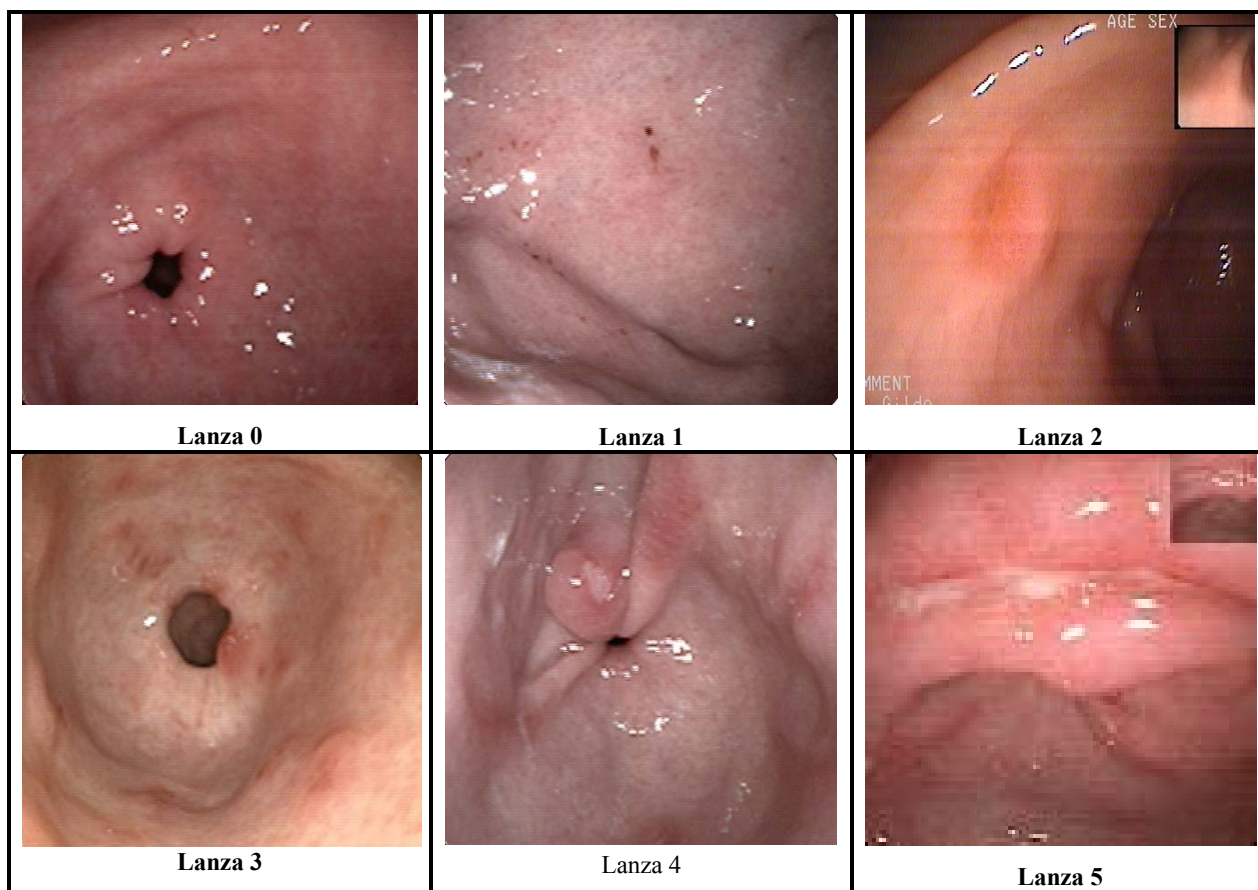
4.4.1 Avaliações endoscópicas

As endoscopias digestivas altas (EDAs) foram realizadas pelo mesmo pesquisador (GBF), nos serviços de endoscopia do HUWC e do HGF, de acordo com as técnicas padrões de processamento dos equipamentos e de sedação dos pacientes, adotadas por esses serviços. Ressalte-se que tais técnicas são similares nas duas instituições. Todas as endoscopias iniciais (pré-estudo) demonstraram normalidade endoscópica gastroduodenal. Em todos os casos foram colhidos através de pinças de biópsias, três fragmentos de mucosa gástrica do antro, na incisura angular, na pequena e na grande curvatura, para pesquisa de *Helicobacter pylori* pelo teste de urease, a qual se revelou negativa em todos os sujeitos incluídos no estudo. Em todas as avaliações endoscópicas, tanto do pré-estudo como dos controles, foi empregada a classificação de Lanza modificada (Quadro 1) para descrever os achados gastroduodenais compatíveis com GR. Assinale-se que o Grau 0 de Lanza corresponde à normalidade endoscópica. Igualmente, em todas as EDAs do pré-estudo e dos controles, registros fotográficos em papel, relativos ao esôfago distal, ao corpo e ao antro gástricos, assim como ao bulbo duodenal foram obtidos e anexados aos formulários de relato de casos (FRC).

Quadro 1- Classificação de Lanza

Grau	Achado endoscópico
0	Estômago e duodeno proximal normais
1	Lesões hemorrágicas puntiformes
2	1 ou 2 erosões
3	3 a 10 erosões
4	> 10 erosões
5	≥ 1 úlceras
Erosão: solução de continuidade da mucosa, plana, de qualquer tamanho, com exsudação brancacenta. Úlcera: solução de continuidade da mucosa, escavada, com ≥ 3 mm de diâmetro.	

Figura 3 – Gastropatias de Lanza – Imagens endoscópicas



4.4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para os participantes foram os seguintes: ambos os sexos, qualquer etnia, idade entre 21 e 65 anos, indivíduos saudáveis e/ou com indicações clínicas para uso prolongado de AAS em baixas doses, interesse clínico para realização de EDA, ausência de lesões endoscópicas gástricas ou duodenais compatíveis com GR ou compatíveis com gastrites e/ou duodenites, aceitação voluntária para fazer parte do ensaio clínico e concordância em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.4.3 Critérios de exclusão

Sujeitos com hipersensibilidade aos componentes das formulações empregadas no estudo ou a compostos quimicamente relacionados, mulheres grávidas, pacientes com complicações recentes, iminentes ou ativas associadas à GR por AINES/ASS, tais como hemorragias, perfurações, penetrações ou obstruções por úlceras, pacientes com gastrites

erosivas, com doença ulcerosa gastroduodenal em atividade, com pesquisa positiva para *Helicobacter pylori* pelo teste da urease, pacientes com hérnias hiatais volumosas e esofagites de graus avançados (C e D de Los Angeles), pacientes com história atual ou recente (últimos 12 meses) de abuso de drogas ou álcool, pacientes com neoplasias, pacientes com história de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada nos sistemas cardiovascular, renal, hepático e imunológico, que pudessem comprometer a inclusão no estudo, ou com quaisquer condições que o investigador julgasse relevantes para sua não participação, e pacientes que participaram de qualquer estudo experimental até três meses da inclusão no presente ensaio.

4.4.4 Critérios de retirada

Os participantes poderiam ser retirados do estudo por razões médicas que contraindicassem suas permanências no ensaio; pelo aparecimento de eventos adversos importantes relacionados às formulações empregadas no estudo; por decisão própria; pela descoberta de algum critério de exclusão no decorrer do estudo ou pelo não cumprimento do protocolo. Na eventualidade do aparecimento, aos controles endoscópicos, de lesões compatíveis com GR de graus ≥ 1 de Lanza o estudo seria considerado concluído para o participante e o uso dos medicamentos do estudo seriam interrompidos, sendo-lhe prescrito, se necessário, tratamento convencional cabível. Na eventualidade da ocorrência, a qualquer momento do estudo, de GR associada a complicações, a medicação do estudo seria interrompida e as medidas terapêuticas pertinentes seriam instituídas, inclusive, se necessário, internação hospitalar no HUWC/UFC.

4.5 Avaliação de sinais e sintomas gastrointestinais

No início do tratamento e no momento do controle endoscópico, após 04 semanas, todos os participantes foram questionados sobre a ocorrência dos seguintes sintomas digestivos: queimação epigástrica, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, saciedade precoce, náuseas, vômitos, pirose retroesternal, diarreia, hematêmese, melena e hematoquesia. Estes sintomas foram pontuados em graus de frequência (**0** = ausência; **1** = sintoma uma a duas vezes por semana; **2** = sintoma três ou mais vezes por semana; **3** = sintoma diário) e de intensidade (**0** = ausência de sintoma; **1** = sintoma discreto, facilmente tolerado; **2** = sintoma moderado, que interfere, mas não impede as atividades do paciente; **3** = sintoma intenso, que impede as atividades do paciente), com a finalidade de se estabelecer escores comparativos

pré e pós-tratamento (quadros 2 e 3). O escore final de cada participante foi obtido pela soma dos escores de frequência e de intensidade.

Quadro 2 – Escores de FREQUÊNCIA de sinais e sintomas gastrointestinais

Sinais e sintomas gastrointestinais	Pré-estudo (V1)				4ª semana (V2)				12ª semana (V3)			
	*0	*1	*2	*3	*0	*1	*2	*3	*0	*1	*2	*3
Queimação epigástrica												
Dor epigástrica												
Plenitude pós-prandial												
Saciedade precoce												
Náuseas												
Vômitos												
Pirose retrosternal												
Diarreia												
Hematêmese												
Melena	Fatores de exclusão				Fatores de retirada				Fatores de retirada			
Hematoquesia												
Escores totais												

* Escores de frequência: 0 = Ausência de sintomas; 1 = sintomas de 1-2x/s; 2 = sintomas $\geq 3x/s$; 3 = sintomas diários.

Quadro 3 – Escores de INTENSIDADE de sinais e sintomas gastrointestinais

Sinais e sintomas gastrointestinais	Pré-estudo (V1)				4ª semana (V2)				12ª semana (V3)			
	**0	**1	**2	**3	**0	**1	**2	**3	**0	**1	**2	**3
Queimação epigástrica												
Dor epigástrica												
Plenitude pós-prandial												
Saciedade precoce												
Náuseas												
Vômitos												
Pirose retrosternal												
Diarreia												
Hematêmese												
Melena	Fatores de exclusão				Fatores de retirada				Fatores de retirada			
Hematoquesia												
Escores totais												

**Escore de intensidade: 0 = ausência de sintomas; 1 = sintomas discretos facilmente tolerados; 2 = sintomas moderados que interferem, mas não impedem as atividades normais do paciente; 3 = sintomas graves que impedem as atividades normais do paciente.

4.6 Avaliações laboratoriais

Com o objetivo de se obter um perfil fisiológico dos participantes ao iniciarem os tratamentos do estudo e também a fim de se ter valores basais como parâmetros comparativos futuros, todos os participantes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de plaquetas, dosagem de glicose e de creatinina, TGO, TGP, TAP e TPTA, além de Beta-HCG para mulheres em idade fértil. Estes exames foram realizados, sem ônus para os participantes, no Laboratório Luiz Pasteur, através de convênio dessa instituição com a UNIFAC.

4.7 Medicamentos do estudo

4.7.1 *Ácido acetil salicílico*

O AAS fornecido aos participantes do estudo foi obtido na central de medicamentos – CEME, do Ministério da Saúde, em cartelas de 10 comprimidos de 100 mg.

4.7.2 *Fitoterápico*

O fitoterápico empregado no estudo, o elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão), obtido a partir da entrecasca triturada do caule da planta, foi manipulado no Núcleo de Fitoterápicos (NUFITO), da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, situado à Av. Washington Soares nº 7605, Fortaleza - CE - CEP 90119-900, sob a supervisão da farmacêutica Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira, segunda a formulação apresentada abaixo (quadro 4) e fornecido em frascos de vidro escuro com 150 mL. Foi comprovada na formulação a presença dos marcadores químicos do *Myracrodruon urundeuva* Allemão (chalconas diméricas e taninos). Os medicamentos foram rotulados como Elixir A ou B (indicação de conteúdo revelada somente ao responsável pela randomização), data de fabricação com validade de 06 meses e posologia (15 mL três vezes ao dia antes das refeições).

Quadro 4 – Elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão)

Elixir de Aroeira (fórmula farmacêutica para 1.000 mL)	
Aroeira (entrecasca triturada)	70g
Açúcar	150g
Nipagin	1,0g
Álcool (q.s.p. dissolver o Nipagin)	50 mL
Essência de baunilha	10 mL
Água q.s.p.	1000 mL

4.7.3 Placebo

O medicamento placebo também foi manipulado no NUFITO sob a supervisão da farmacêutica Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira, segunda a formulação apresentada a seguir (quadro 5). Assim como o elixir de aroeira-do-sertão, o elixir placebo foi fornecido em frascos de vidro escuro de 150 mL. Os medicamentos foram rotulados como Elixir A ou B (indicação de conteúdo revelada somente ao responsável pela randomização), data de fabricação com validade de 06 meses e posologia (15 mL três vezes ao dia antes das refeições).

Quadro 5 – Elixir placebo

Elixir placebo (fórmula farmacêutica para 1.000 mL)	
Açúcar	150g
Nipagin	1,0g
Álcool (q.s.p. dissolver o Nipagin)	50 mL
Essência de baunilha	10 mL
Água q.s.p.	1000 mL

4.8 Delineamento do estudo

O estudo foi delineado para avaliar a eficácia do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-Sertão) como protetor gástrico frente à ação lesiva do AAS usado na prevenção de eventos tromboembólicos secundários à aterosclerose em pacientes de risco, assim como em voluntários saudáveis. O ensaio clínico compreendeu três etapas: pré-estudo, estudo clínico e pós-estudo.

4.8.1 Pré-estudo (1ª visita)

No primeiro momento do pré-estudo procurou-se identificar, dentre os pacientes encaminhados para se submeterem a exames endoscópicos nos Serviços de Endoscopia do HUWC e do HGF, aqueles que pudessem ser incluídos e que aceitassem participar do ensaio clínico. Sendo constatada a normalidade gastroduodenal ao exame endoscópico e a ausência de *Helicobacter pylori* constatada pelo teste rápido da urease, os voluntários foram avaliados sobre os demais critérios de inclusão e de exclusão, foram devidamente informados sobre os objetivos e a metodologia do estudo e, se inteiramente de acordo com todas as condições expostas, solicitados a assinarem o TCLE. Os participantes foram então submetidos às avaliações clínicas (anamnese e exame físico), preencheram, com auxílio do pesquisador, o Formulário de Relato de Caso (FRC) e receberam a solicitação dos exames laboratoriais.

- *Randomização (2ª visita)*

Na segunda visita foram avaliados e transcritos para FRC os resultados dos exames laboratoriais, foram reavaliados os critérios de inclusão e de exclusão e foi feita a randomização, segundo a qual os participantes foram distribuídos em dois grupos, um para ser medicado com AAS e elixir A e outro com AAS e elixir B. Elixir A e elixir B foram os rótulos dos frascos que continham o elixir de aroeira-do-sertão ou o elixir placebo. O conteúdo dos frascos A e B, se elixir de aroeira ou placebo, não foi revelada aos participantes e nem aos pesquisadores até a conclusão do estudo. Os medicamentos foram fornecidos aos voluntários em quantidades suficientes para 04 semanas de tratamento. Além dos questionários do FRC, com auxílio do pesquisador, os participantes preencheram também as colunas correspondentes à 1ª visita dos quadros de sinais e sintomas gastrointestinais (quadros 2 e 3), com a finalidade de se obter os escores de frequência e intensidade de sinais e sintomas digestivos do pré-estudo.

4.8.2 Estudo clínico

O estudo clínico foi realizado com os voluntários em seus domicílios. Os participantes foram orientados a seguir os tratamentos prescritos conforme a randomização e a observar rigorosamente as orientações de uso. Para todos os participantes foi prescrito um comprimido de AAS de 100mg a ser ingerido no café da manhã, diariamente, até a data do 1º

controle endoscópico, agendado para o dia útil mais próximo da conclusão do prazo de 04 semanas. Os voluntários também receberam em quantidades suficientes para 04 semanas de tratamento, frascos de 150 mL de elixir A ou de elixir B, com prescrição de uma medida de 15 mL três vezes ao dia, antes do café, do almoço e do jantar. Como forma de averiguar a aderência dos participantes aos tratamentos do estudo lhes foi solicitada a devolução das embalagens e dos frascos vazios dos medicamentos utilizados. Os voluntários foram orientados a entrarem em contato com os pesquisadores, a qualquer momento, caso apresentassem durante o uso da medicação, sintomas ou reações que lhes parecesse anormal. Para isso lhes foi disponibilizado os telefones de contato, inclusive de telefones moveis, dos pesquisadores responsáveis pelo ensaio.

- *Estudo clínico (1º controle clínico/endoscópico)*

Após 04 semanas de tratamento os participantes compareceram ao Serviço de Endoscopia do HUWC ou ao Serviço de Endoscopia do HGF, em jejum de no mínimo 06 horas, acompanhados por um responsável adulto a fim de se submeterem ao primeiro controle clínico e endoscópico. Antes do procedimento endoscópico, com auxílio do pesquisador, responderam aos questionários do FRC correspondentes ao 1º controle e preencheram as colunas correspondentes à 2ª visita do quadro de sinais e sintomas digestivos (quadros 2 e 3). Eventuais alterações clínicas observadas durante o período de tratamento, assim como achados observados ao exame endoscópico foram registradas no FRC. Lesões endoscópicas gastroduodenais tipicamente associadas ao uso de AAS foram classificadas de acordo com a classificação de Lanza. Para os sujeitos que desenvolveram lesões gastroduodenais compatíveis com GR de Grau ≥ 1 de Lanza, deu-se como concluída suas participações no ensaio clínico e iniciou-se o tratamento de resgate cabível, que consistiu na simples suspensão dos medicamentos do estudo para casos com GR de graus 1, 2 e 3 e na suspensão dos medicamentos do estudo e prescrição de um IBP para casos com GR ≥ 4 . Para esses sujeitos foram solicitados os exames laboratoriais de controle. Para os participantes que não desenvolveram lesões endoscópicas durante as quatro semanas iniciais de tratamento a medicação do estudo foi mantida por mais oito semanas, sendo-lhes fornecida quantidades adicionais de AAS e de elixir A ou elixir B.

- *Estudo clínico (2º controle clínico/endoscópico)*

O segundo controle clínico/endoscópico foi previsto para os participantes que concluíram 12 semanas de tratamento com AAS e elixir A ou com AAS e elixir B. Os questionários de avaliação clínica e endoscópica do FRC, assim como o quadro de sinais e sintomas gastrointestinais foram completados. Os sujeitos tiveram como concluídas suas participações no estudo após a realização e análise dos exames laboratoriais de controle.

4.8.3 Pós-estudo

Na visita de pós-estudo foram avaliados os exames laboratoriais realizados após a suspensão da medicação do estudo e procedida avaliação clínica final. Os participantes foram reencaminhados aos seus médicos assistentes em seus ambulatórios de origem portando cópias dos laudos dos exames laboratoriais e endoscópicos realizados.

Quadro 6 - Fluxograma do estudo

Pré-estudo	Visita 1 (1º dia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1ª EDA e avaliação da possibilidade de inclusão do paciente no estudo. 2. Assinatura do termo de consentimento. 3. Avaliação clínica. 4. Preenchimento da ficha de seguimento (FRC) 5. Solicitação de exames laboratoriais.
Randomização	Visita 2 (entre o 3º e 8º dia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Análise dos exames laboratoriais. 2. Reavaliação dos critérios de inclusão e exclusão. 3. Randomização. 4. Prescrição da medicação.
Estudo Clínico	Visita 3 (ao fim da 4ª semana de tratamento)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2ª EDA (1º controle endoscópico). 2. Reavaliação clínica. 3. Pesquisa de eventuais reações adversas.
	Visita 4 (ao fim da 12ª semana de tratamento)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3ª EDA (2º controle endoscópico). 2. Reavaliação clínica. 3. Pesquisa de eventuais reações adversas. 4. Solicitação de exames laboratoriais. 5. Término do tratamento.
Pós-estudo	Visita 5 (14 dias após o término do tratamento)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Avaliação clínica de eventuais eventos adversos. 2. Análise dos exames laboratoriais do pós-estudo. 3. Entrega dos laudos endoscópicos e de exames laboratoriais. 4. Alta do estudo e reencaminhamento do voluntário ao seu ambulatório de origem.

4.9 Desfecho do estudo

4.9.1 Desfecho primário

O estudo teve como desfecho primário a observação, através de exame endoscópico, da ocorrência ou não de gastropatia reativa secundária ao uso de AAS (Lanza grau $>$ ou $=$ 1), em sujeitos submetidos a tratamentos com as associações de AAS 100 mg e elixir de Aroeira-do-sertão ou de AAS 100 mg e elixir placebo.

4.9.2 Desfechos secundários

- **Avaliação das manifestações clínicas associadas à GR por AAS**

Baseado na comparação de escores preestabelecidos de frequência e intensidade de sinais e sintomas gastrointestinais (quadros 2 e 3), obtidos antes e após a intervenção medicamentosa do ensaio, avaliar as manifestações clínicas associadas à GR por AAS.

- **Avaliação de eventual toxicidade associada aos medicamentos do estudo**

Baseado na comparação dos resultados dos exames laboratoriais realizados no pré e no pós-estudo, avaliar possíveis efeitos tóxicos associados aos medicamentos empregados no ensaio clínico.

4.10 Métodos estatísticos

4.10.1 Cálculo do tamanho da amostra

A amostra foi dimensionada para proporcionar um poder de 90% para demonstrar a superioridade do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão em relação ao placebo na prevenção da gastropatia reativa induzida por AINES, com uma confiança de 95%, tomando-se como base a taxa de prevenção, definida como a não ocorrência de lesões ao término do tratamento, conforme os escores de Lanza. Estudo prévio, que comparou o omeprazol (20mg por dia) *versus* placebo na prevenção da gastropatia reativa induzida por AINES, mostrou que

a taxa de prevenção do omeprazol foi de 78% enquanto a do placebo foi igual a 53% (CULLEN *et al.*, 1998). Baseado em tais dados, estabeleceu-se que uma diferença entre os tratamentos de 25% (78% – 53%) na taxa de prevenção que deveria ser detectada (diferença clinicamente relevante), isto é, o tratamento com o elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão, quando comparado ao placebo, aumentaria em pelo menos 25% a proporção de pacientes com evolução satisfatória, sem lesões. Tal diferença corresponde a um incremento de 47,17% na taxa de prevenção. Assim, para que tais requisitos sejam satisfeitos, o tamanho da amostra foi calculado em 74 pacientes em cada grupo. A esse valor, adicionaram-se 20% para a prevenção de eventuais perdas, de modo que o tamanho final da amostra foi estimado em 89 sujeitos em cada grupo.

4.10.2 Análise estatística

As variáveis quantitativas, contínuas e discretas, 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, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (variáveis quantitativas não paramétricas ou qualitativas ordinais). Comparações entre os grupos Aroeira e Placebo (análise intergrupos) em cada etapa do estudo foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas não paramétricas ou qualitativas ordinais). Comparações entre as etapas de pré e pós-estudo num mesmo grupo (análise intragrupo) foram realizadas pelo teste *t* para variáveis emparelhadas (dados paramétricos) ou pelo teste de Wilcoxon (variáveis quantitativas não paramétricas ou qualitativas ordinais). Variáveis qualitativas nominais, por sua vez, foram expressas como frequência absoluta e relativa e analisadas pelo teste exato de Fisher (ARMITAGE, 1994).

Em todas as análises, estabeleceu-se o nível de significância em 0,05 (5%), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor *P* 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.

4.11 Aspectos éticos

O Projeto de Pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram realizados de acordo com as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro 1996 e complementares, e receberam aprovações prévias dos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará (protocolo COMEPE nº 186/09), do Hospital Universitário Prof. Walter Cantídio (protocolo nº 065.07.09) e do Hospital Geral de Fortaleza (protocolo nº 020709/09). O ensaio clínico realizado foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões, assim como as regulamentações locais (Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS-MS). Todos os pesquisadores e instituições envolvidas se comprometeram a permitir a realização de auditorias oficiais, revisão por parte dos Comitês de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso fosse necessário, o acesso aos dados brutos, única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo. Não obstante, este direito de acesso implicasse a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações assim obtidas somente poderiam ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estivessem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o sigilo quanto à identidade dos voluntários. Os sujeitos que participaram do estudo não receberam ressarcimento. Entretanto, receberam gratuitamente os medicamentos do estudo em quantidades suficientes para os períodos de tratamento e ajuda de custo para o deslocamento de cada etapa de avaliação realizada nos serviços de endoscopia do HUWC ou do HGF, em data e horários previamente estabelecidos e também para o deslocamento ao laboratório de análises para se submeterem às coletas dos exames laboratoriais. Ressalta-se que após terem sido submetidos à coleta de sangue em jejum para a realização dos exames laboratoriais lhes foi gratuitamente fornecido um lanche. Todos os exames de análises clínicas foram realizados, sem ônus para os participantes, no Laboratório Louis Pasteur, em sua Unidade Central ou em seus diversos postos de coleta na cidade de Fortaleza, através de convênio firmado entre este Laboratório e a UNIFAC.

5 RESULTADOS DO ESTUDO

5.1 Características dos participantes

Entre novembro de 2010 e maio de 2011, vinte e três pessoas adultas, de ambos os sexos, atendidas nos serviços de endoscopia digestiva do HUWC e do HGF, foram incluídas como voluntários no estudo. Dezenove participantes apresentavam indicações clínicas para submeterem-se à profilaxia primária de complicações vasculares por doença aterosclerótica, através do uso de AAS em baixas doses, enquanto quatro foram voluntários sem apresentarem fatores de riscos específicos. Todos realizaram endoscopias digestivas do trato gastrointestinal superior demonstrando normalidade endoscópica gástrica e duodenal e a ausência de infecção por *Helicobacter pylori* investigada pelo teste da urease. Dezoito (78,3%) voluntários eram mulheres e 05 (21,7%) homens, e tinham idades variando entre 25 e 58 anos (média de 47,6 ± 9,11). Todos eram procedentes de Fortaleza. Em relação ao grau de instrução, o maior percentual foi de voluntários com ensino médio (56,5%), seguido por voluntários com nível superior (26%) e com ensino fundamental (17,3%). Quanto ao estado civil, a maioria era casada (43,4%) ou solteira (39,1%), seguida por divorciados (13%) e viúvos (4,3%). Dentre as atividades profissionais, observou-se que todos exerciam atividades extradomiciliares, com predomínio de profissionais da área de saúde, como auxiliares de enfermagem (21,7%), técnicos de enfermagem (8,7%), dentista (4,3%), médico (4,3%), terapeuta ocupacional (4,3%) e cuidador domiciliar de enfermos (8,7%). Outras atividades profissionais registradas foram auxiliares de serviços gerais (13%), funcionários públicos (8,7%), comerciantes (8,7%), contador (4,3%), escrevente (4,3%) e radialista (4,3%). Quanto às indicações para uso de AAS, dezenove (82,6%) tinham uma ou mais das seguintes indicações: diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia, obesidade, sobrepeso e arteriopatia aterosclerótica e quatro (17,4%) não tinham indicações específicas para este tipo de profilaxia. Seis participantes (26%) vinham em uso contínuo de um ou mais medicamentos (atenolol, hidroclorotiazida, captopril, enalapril, losartana, sinvastatina, metformina, isoflavona, nortriptilina, amitriptilina) e 17 (74%) não estavam usando nenhuma medicação. (Ver quadro 7 – características dos voluntários). As características basais dos voluntários (idade, gênero e índice de massa corporal – IMC), assim como o tamanho da amostra e sua distribuição entre os grupos do estudo são mostradas na tabela 1.

Quadro 7 – Características dos voluntários

CARACTERÍSTICAS DOS VOLUNTÁRIOS	Nº	%
Distribuição por Grupos		
Grupo A (placebo)	11	47,8
Grupo B (elixir de Aroeira)	12	52,2
Gênero		
Feminino	17	73,9
Masculino	6	26,1
Procedência		
Fortaleza	23	100
Interior	0	0
Grau de Instrução		
Ensino fundamental complete	4	17,3
Ensino médio	13	56,5
Ensino superior	6	26
Estado Civil		
Solteiro	9	39,1
Casado	10	43,4
Viúvo	1	4,3
Divorciado	3	13
Profissão		
Auxiliar Serviços Gerais	3	13
Auxiliar de Enfermagem	5	21,7
Comerciária	1	4,3
Dentista	1	4,3
Técnico de Enfermagem	2	8,7
Funcionário publico federal	2	8,7
Comerciante	2	8,7
Cuidador domiciliar de enfermos	2	8,7
Contador	1	4,3
Escrevente	1	4,3
Médico	1	4,3
Terapêuta Ocupacioanl	1	4,3
Radialista	1	4,3
Indicação para uso de AAS (alguns participantes com mais de uma indicação)		
<i>Diabetes Mellitus</i>	5	-
<i>Hipertensão arterial</i>	13	-
<i>Hiperlipidemia</i>	3	-
<i>Obesidade</i>	3	-
<i>Sobrepeso</i>	12	-
<i>Arteriopatia aterosclerótica</i>	1	-
Voluntários sadios		
	4	17,3
Uso contínuo de medicamentos		
Anti-hipertensivos	6	26
<i>Atenolol, hidroclorotiazida e captopril</i>	1	-
<i>Atenolol e enalapril</i>	1	-
<i>Enalapril</i>	1	-
<i>Losartana</i>	1	-
Hipoglicemiante (<i>metformina</i>)	1	-
Antidislipidêmicos (<i>sinvastatina</i>)	2	-
Antidepressivos	-	-
<i>Amitriplina</i>	1	-
<i>Nortriptina</i>	1	-
Resultados endoscópicos na inclusão		
Estômago/duodeno normais	23	100
Pesquisa de HP negative	23	100

Tabela 1 – Características basais dos pacientes estudados, obtidas na fase de pré-tratamento.

Características	Grupo A (Elixir A)	Grupo B (Elixir B)
Tamanho da amostra	11	12
Idade (anos) ^a	44,36 ± 8,39	50,75 ± 9,41
Gênero ^b	M = 1/11 (9,09%) F = 10/11 (90,91%)	M = 5/12 (41,67%) F = 7/12 (58,33%)
Índice de massa corporal (IMC) ^c	27,63 ± 5,85	26,90 ± 3,37

a) Média ± desvio padrão; $P = 0,1018$ (teste t).

b) M: masculino; F: feminino; $P = 0,1550$ (teste de Fisher).

c) Média ± desvio padrão; $P = 0,7156$ (teste t).

O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Placebo e Aroeira em relação à idade e IMC. Comparações entre os grupos em relação ao gênero foram feitas pelo teste exato de Fisher. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para nenhum dos parâmetros.

5.2 Determinação do poder do estudo

A amostra estudada foi suficiente para demonstrar a ausência de efeito preventivo do elixir *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) sobre a GR por AAS. Vinte e três sujeitos, distribuídos em Grupo A (placebo) = 11 e Grupo B (elixir de aroeira-do-sertão) = 12, representaram 15,5% da amostra de 148 sujeitos, previamente dimensionada pelo cálculo de amostra do projeto de pesquisa. Este dimensionamento prévio foi feito com base em estudo anterior (CULLEN, 1998), que comparou omeprazol (20mg/dia) *versus* placebo na prevenção da GR induzida por AINES e que demonstrou taxa de prevenção de 78% do omeprazol contra 53% do placebo. Com 74 sujeitos em cada grupo (total = 148), a amostra proporcionaria um poder de 90% para demonstrar a superioridade do elixir de aroeira-do-sertão em relação ao placebo na prevenção da GR induzida por AAS, com uma confiança de 95%, tendo como base a taxa de prevenção, definida pela não ocorrência de lesões ao término do tratamento, conforme os escores de Lanza.

Através de contínua monitorização dos resultados observados à medida que os sujeitos concluíam o estudo, pôde-se demonstrar em ambos os grupos alto percentual de falha

de prevenção da GR por AAS e pôde-se concluir antecipadamente pela ausência de efeito gastroprotetor do Elixir A assim como do Elixir B, quando o estudo contava apenas com 15,5% da amostra preestabelecida. Estes resultados justificaram a conclusão antecipada do estudo e abertura dos envelopes da randomização.

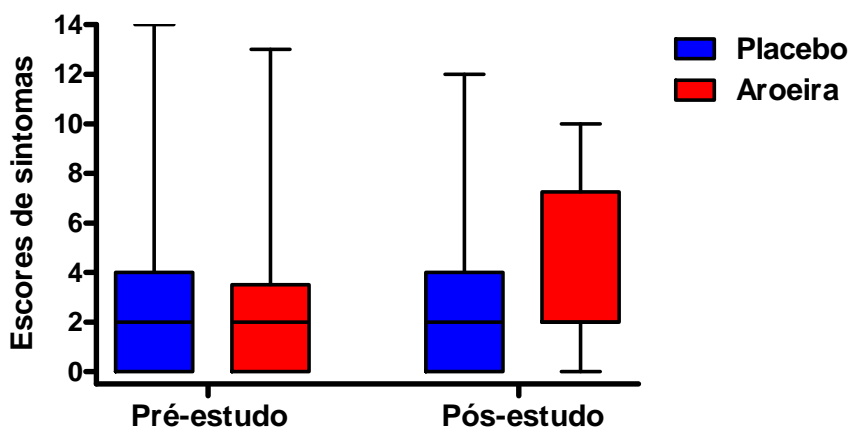
5.3 Avaliação sintomática pré e pós-estudo

A análise dos sintomas demonstrou ausência de variações entre os escores sintomáticos obtidos nos questionários pré e pós-tratamento. A mediana dos escores de sintomas nos 23 participantes foi respectivamente, 2 (0 – 15) no pré-tratamento e 2 (0 – 12) no pós-tratamento. Nos 11 pacientes do grupo A (placebo), obteve-se mediana de escores = 2 (0 – 14) no pré-tratamento e medianas de escores = 2 (0 -12) no pós-tratamento e nos 12 pacientes do grupo B (elixir de aroeira-do-sertão), obteve-se mediana de escores = 2 (0 – 13) no pré-tratamento e mediana de escores = 2 (0 – 12) no pós-tratamento (Tabela 2). Estes dados são representados graficamente na figura 4.

Tabela 2 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) dos escores dos sintomas verificados em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira em cada fase do estudo (pré e pós-estudo).

Fase	Grupo Placebo		Grupo Aroeira		Significância (intergrupos)
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
Pré-estudo	2,00	0,00 – 4,00	2,00	0,00 – 3,50	P=0,7951
Pós-estudo	2,00	0,00 – 4,00	2,00	2,00 – 7,25	P=0,6809
Significância (intragrupo)	P=0,8880		P=0,2907		

Figura 4 – Avaliação dos sintomas nos sujeitos dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré-estudo e pós-estudo.



Dados expressos como mediana, intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) e valores máximo e mínimo das observações efetuadas em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira. O teste de *U* de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos em cada fase (análise intergrupos). Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas pelo teste de Wilcoxon. Na análise intergrupos, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Aroeira em nenhuma das fases do estudo. Igualmente, na análise intragrupo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre as duas fases do estudo em nenhum dos grupos.

5.4 Avaliação dos resultados endoscópicos

Dos 23 participantes avaliados após 04 semanas de tratamento, 21 (91,3%) apresentavam lesões endoscópicas compatíveis com GR com os seguintes graus de Lanza: grau 4 = 17 (73,9%) participantes; grau 3 = 3 (13%) participantes; grau 2 = 1 (4,3%) participante. Apenas 2 (8,7%) participantes (do grupo placebo) não desenvolveram lesões compatíveis com gastropatia reativa. No grupo A (AAS + placebo), nove (82%) dos 11 participantes apresentaram lesões compatíveis com GR por AAS, com os seguintes graus de Lanza: grau 4 = 7 (63,6%) participantes; grau 3 = 1 (9%) participante e grau 2 = 1 (9%) participante. Dois voluntários (18,1%) deste grupo não apresentaram lesões ao controle endoscópico. No grupo B (AAS + elixir de aroeira-do-sertão), todos os 12 (100%) sujeitos apresentaram lesões compatíveis com GR por AAS com os seguintes graus de Lanza: grau 4 = 10 (83,3%) participantes e grau 3 = 2 (16,6%) participantes. Estes dados são apresentados nas Tabelas 3 e 4 e na Figura 5.

Tabela 3 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) dos escores de Lanza verificados em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira.

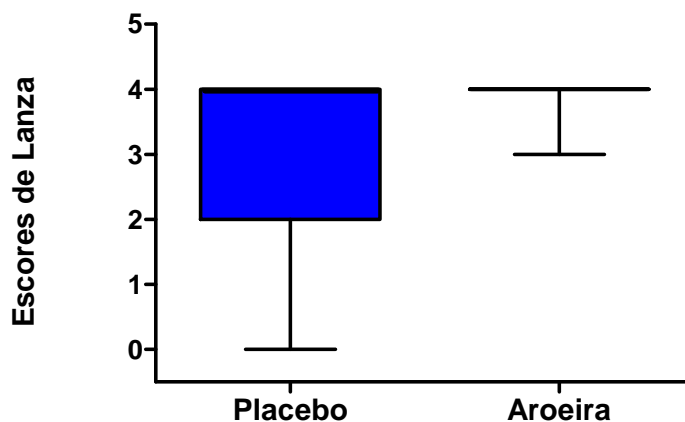
Parâmetro	Grupo Placebo		Grupo Aroeira		Significância (intergrupos)
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
Escore de Lanza	4,00	2,00 – 4,00	4,00	4,00 – 4,00	P=0,2160

Tabela 4 – Avaliação da eficácia do elixir de Aroeira *versus* Placebo na prevenção da gastropatia reativa induzida por AAS, conforme os achados endoscópicos verificados na fase de pós-estudo.

Grupo	Gastropatia reativa		Total
	Ausente	Presente	
Placebo	2 (18,18%)	9	11
Aroeira	0 (0,00%)	12	12
Total	2	21	23

Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,2174$) entre a proporção de pacientes que evoluíram com ausência de gastropatia reativa dos grupos Placebo (18,18%) e Aroeira (0,00%).

Figura 5 – Achados endoscópicos classificados conforme o Escore de Lanza verificados nos sujeitos dos grupos Placebo e Aroeira 4 semanas após o início do tratamento.



Dados expressos como mediana, intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) e valores máximo e mínimo das observações efetuadas em 11 sujeitos do grupo A e 12 pacientes do grupo B. O teste de *U* de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Aroeira em nenhuma das fases do estudo.

5.5 Avaliação das análises laboratoriais

A avaliação dos exames de laboratórios realizados no pré-estudo em todos os 23 participantes, não revelou alterações incompatíveis com a participação dos sujeitos no ensaio clínico. Apenas alterações previstas nos critérios de inclusão do estudo, como hiperglicemias discretas ou moderadas foram observadas em 08 participantes. Os exames laboratoriais realizados no pós-estudo, em 19 (82,6%) dos 23 participantes, se mostraram dentro dos limites da normalidade, exceto por hiperglicemias discretas ou moderadas em 05 participantes. A análise comparativa dos valores obtidos no pré e no pós-estudo em todos os participantes e de cada participante dentro de cada grupo não demonstrou alterações de significância estatística (Tabelas 5, 6 e 7).

Tabela 5 – Dados do hemograma referentes às mensurações realizadas nos pacientes dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré e pós-estudo.

Parâmetro (unidade) [valores de referência]	Pré-estudo		Pós-estudo	
	Placebo	Aroeira	Placebo	Aroeira
Hemácias (milhões/mm ³) [4,1 – 6,1]	4,4 ± 0,4	4,6 ± 0,4	4,4 ± 0,5	4,6 ± 0,3
Hemoglobina (g/dL) [11,5 – 17,8]	12,9 ± 0,9	13,8 ± 1,0 ^a	12,9 ± 0,9	13,7 ± 1,0
Hematócrito (%) [36,0 – 54,0]	39,0 ± 2,0	41,1 ± 2,4 ^b	39,3 ± 2,7	40,7 ± 2,3
Vol Glob Médio em fl [80,0 – 98,0]	87,7 ± 6,3	86,9 ± 3,3	87,9 ± 6,6	87,6 ± 4,1
Hem Glob Médio em pg [27,0 – 33,0]	29,1 ± 2,5	29,1 ± 1,3	29,0 ± 2,8	29,4 ± 1,6
C.H. Glob. Média (%) [31,0 – 36,5]	33,1 ± 1,0	33,5 ± 0,8	32,9 ± 0,9	33,6 ± 0,7
Índice de anisocitose [11,0 – 15,0]	13,5 ± 0,8	13,2 ± 1,0	13,5 ± 0,9	12,9 ± 0,5
Leucócitos em mm ³ [3600 – 11000]	6981,0 ± 1879,0	6450,0 ± 1397,0	6833,0 ± 1424,0	5910,0 ± 1178,0
Neutrófilos em mm ³ [1500 – 7000]	3752,0 ± 1572,0	3823,0 ± 1382,0	3615,0 ± 1181,0	3221,0 ± 994,7
Eosinófilos em mm ³ [50 – 600]	245,0 ± 139,5	120,0 ± 83,5 ^c	153,0 ± 73,5	140,0 ± 100,3
Basófilos em mm ³ [0 – 200]	39,2 ± 32,7	24,9 ± 30,1	39,2 ± 37,1	31,6 ± 32,2
Linfócitos em mm ³ [1000 – 4500]	2381,0 ± 610,4	2015,0 ± 644,3	2453,0 ± 666,1	2048,0 ± 577,6
Monócitos em mm ³ [100 – 1000]	563,0 ± 188,0	465,0 ± 83,5	571,0 ± 111,3	462,9 ± 121,3 ^d

^aP = 0,0367 em relação ao grupo Placebo no pré-estudo; ^bP = 0,0337 em relação ao grupo Placebo no pré-estudo; ^cP = 0,0155 em relação ao grupo Placebo no pré-estudo; ^dP = 0,0376 em relação ao grupo Placebo no pós-estudo.

Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira. Para comparar os dois grupos em cada fase (análise intergrupos), utilizou-se o teste *t* para variáveis não emparelhadas.

Tabela 6 – Dados do coagulograma referentes às mensurações realizadas nos pacientes dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré e pós-estudo.

Parâmetro (unidade) [valores de referência]	Pré-estudo		Pós-estudo	
	Placebo	Aroeira	Placebo	Aroeira
Plaquetas em mm ³ [150000 – 450000]	292818,0 ± 40079,1	234000,0 ± 85793,0	292111,0 ± 49941,0	259800,0 ± 85430,0
TAP (segundos) [≥ 70% do controle]	107,9 ± 13,0	105,0 ± 11,7	105,2 ± 12,4	106,6 ± 9,8
INR [Até 1,30]	1,0 ± 0,1	0,97 ± 0,1	0,97 ± 0,1	0,97 ± 0,1
TPTA (segundos) [25 – 45 segundos]	25,6 ± 2,1	25,6 ± 2,8	25,7 ± 2,3	25,7 ± 2,6
P/C [Até 1,20]	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1

Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira. Para comparar os dois grupos em cada fase (análise intergrupos), utilizou-se o teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhuma das situações analisadas ($P > 0,0500$).

Tabela 7 – Valores dos parâmetros bioquímicos referentes às mensurações realizadas nos pacientes dos grupos Placebo e Aroeira nas fases de pré e pós-estudo.

Parâmetro (unidade) [valores de referência]	Pré-estudo		Pós-estudo	
	Placebo	Aroeira	Placebo	Aroeira
Glicose (mg/dL) [70 – 99 mg/dL]	104,0 ± 26,7	111,3 ± 47,1	102,0 ± 31,2	110,0 ± 54,7
Creatinina (mg/dL) [0,60 – 1,20 mg/dL]	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1
TGO (U/L) [Até 38 U/L]	20,8 ± 4,3	21,7 ± 6,1	21,3 ± 3,0	22,1 ± 9,3
TGP (U/L) [Até 41 U/L]	23,7 ± 13,0	26,8 ± 13,4	26,2 ± 16,2	26,7 ± 5,9

Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 sujeitos do grupo Placebo e 12 pacientes do grupo Aroeira. Para comparar os dois grupos em cada fase (análise intergrupos), utilizou-se o teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhuma das situações analisadas ($P > 0,5000$).

6 DISCUSSÃO

Conforme foi descrito no objetivo geral, o presente estudo avaliou através de ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e comparativo com placebo, a eficácia do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) como gastroprotetor na prevenção da GR por AAS.

O *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) é um fitoterápico que, com base em estudos clínicos preliminares (VIANA *et al.*, 1995; BANDEIRA, 2002), já vem sendo disponibilizado à população pelas Unidades de Farmácias Vivas do estado do Ceará sob a forma de elixir, com indicação para úlcera gástrica e gastrite, e sob a forma de creme com indicação para vaginite e cervicite (FARMÁCIA-VIVA, 2012).

A gastropatia reativa (GR) é a principal complicação digestiva resultante do tratamento ou da prevenção dos eventos cardiovasculares ateroscleróticos, que normalmente incluem a prescrição contínua de AAS e/ou de outro antiplaquetário, como as tienopiridinas (BHATT *et al.*, 2008; LANZA CHAN; QUIGLEY, 2009). A GR por AAS tem elevada prevalência e considerável morbimortalidade e requer diagnóstico, tratamento e prevenção adequados (SILVERSTEIN *et al.*, 1995; SINGH *et al.*, 1996; LAINE, 1996; LAINE *et al.*, 1999; SIMON *et al.*, 1999; WOLFE; LICHTENSTEIN; SINGH, 1999; HAWKEY *et al.*, 2000).

Tomar como substrato para a avaliação da eficácia do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) a GR por AAS, nos permitiu obter resultados claros e precisos, pois as lesões gastroduodenais que caracterizam esta entidade são facilmente identificáveis e classificáveis endoscopicamente através dos conhecidos escores de Lanza (LANZA, 1988). Este modelo de gastroduodenopatia também nos possibilitou realizar um ensaio clínico de grande interesse científico, pois testou o elixir de aroeira-do-sertão frente a uma condição patológica altamente representativa das lesões medicamentosas que afetam o trato digestório.

Embora as complicações gastrointestinais associadas ao uso de AAS possam ser graves e até fatais (WOLFE; LICHTENSTEIN; SINGH, 1999), foram estabelecidos, através de consensos de especialistas, critérios que permitem reconhecer os subgrupos de pacientes potencialmente mais vulneráveis e aqueles expostos a riscos moderados e baixos (BHATT *et al.*, 2008; LANZA; CHAN; QUIGLEY, 2009). Estes mesmos consensos preconizam o uso de gastroprotetores de eficácia comprovada em associação ao emprego de AAS para pacientes dos subgrupos de risco elevado e moderado e admitem a não prescrição associada de

gastroprotetor para a categoria de risco baixo para hemorragias digestivas. Considerando que o fitoterápico em teste não tinha eficácia comprovada como gastroprotetor, apenas admitimos no presente estudo, participantes isentos de condições de risco para hemorragias digestivas. Foram incluídos voluntários sadios e pacientes com indicação para prevenção primária de complicações vasculares por aterosclerose através do uso de AAS em baixas doses que não apresentassem as seguintes condições: idade superior a 65 anos, antecedentes de úlceras pépticas, uso de antiplaquetário ou de anticoagulantes e uso de corticosteroides ou de AINES, pois estas são condições que impõem a coprescrição de IBPs em associação ao AAS a fim de prevenir GR (BHATT *et al.*, 2008, LANZA; CHAN; QUIGLEY, 2009). Puderam ser admitidos participantes em uso de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais e antilipídêmicos, tanto pela não associação desses medicamentos com lesões mucosas gastroduodenais, como porque estes são medicamentos comumente necessários aos sujeitos pertencentes à população alvo do estudo.

Para evitar que o aparecimento de lesões gastroduodenais pudesse ser interpretado como associado à infecção pelo *Helicobacter pylori*, excluímos participantes com positividade para o teste rápido da urease que identifica esta infecção da mucosa gástrica com especificidade e sensibilidade superiores a 97,5% (KOUMI *et al.*, 2011). Igualmente, para evitar erros de interpretação dos resultados, não incluímos sujeitos em uso ativo ou recente (últimos 30 dias) de medicamentos potencialmente protetores ou deletérios à mucosa gastroduodenal, como IBPs e IH2s, ou como antibióticos, bifosfonados e anti-inflamatórios, inclusive AAS. Também não foram incluídos portadores de largas hérnias hiatais e de esofagites de grau C e D, para evitar erros de interpretação na análise sintomática.

Foram analisados 23 participantes, sendo 11 do grupo A (AAS + placebo) e 12 do grupo B (AAS + elixir de aroeira-do-sertão).

O estudo não demonstrou através das análises dos dados pré e pós-tratamento qualquer diferença estatisticamente significativa em relação a sintomas e achados endoscópicos entre os dois grupos. Poucas variações com relevância estatística foram observadas em avaliações laboratoriais, precisamente em parâmetros do eritrograma e do leucograma. Porém, os valores absolutos correspondentes a estas variações se mantiveram dentro dos limites da normalidade e não suscitaram qualquer significado clínico.

Em relação à comparação de dados sintomáticos pré e pós-tratamento, sabendo-se do caráter oligossintomático da GR por AAS em baixas doses (ONO *et al.*, 2009), era previsível a não observação de diferença significativa entre os dois grupos que pudesse ser atribuída à ação do fitoterápico em teste.

Lesões endoscópicas gastroduodenais foram observadas em 82% dos sujeitos do grupo A (placebo) e em 100% dos sujeitos do grupo B (elixir de aroeira-do-sertão), o que demonstrou uma inquestionável ausência de ação gastroprotetora do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão) pela formulação estudada. Além do mais, a intensidade das lesões observadas, de acordo com a classificação de Lanza, foi moderada em ambos os grupos, grau 4 de Lanza em 63,3% dos participantes do grupo A (Placebo) e em 83,3% dos participantes do grupo B (Aroeira). Isto justificou a interrupção precoce do estudo tanto por razões éticas como pela constatação de que, mesmo completando-se a amostra preestabelecida, não demonstraríamos superioridade significativa do fitoterápico frente ao placebo.

A incidência global de 91% de GR observada em nosso estudo, com emprego de AAS 100 mg/dia por 4 semanas, foi superior à taxa total de complicações referida na literatura para usuários de AINES de um modo geral, a qual oscila em torno de 60% (SILVERSTEIN *et al.*, 1995, SING *et al.*, 1996). Como possível explicação para essa diferença, levantamos a hipótese de que os controles endoscópicos, realizados 04 semanas após o início do tratamento, tenham precedido o lapso de tempo em que pode ocorrer, em alguns indivíduos, através de mecanismos que envolvem doadores de ON e indutores de lipoxinas, adaptação da mucosa gastroduodenal à ação lesiva do AAS (PAJDO *et al.*, 2011).

Embora nosso estudo não tenha evidenciado GR grave (grau 5 de Lanza) e também não se tenham observado complicações, tais como hemorragias graves ou perfurações por úlceras, julgamos que a alta incidência de lesões observada deve ser tomada como advertência para que as prescrições de AAS obedeçam rígidos critérios de indicação. Assim como, que a coprescrição de gastroprotetores de eficácia comprovada, como IBPs, seja adotada não somente para os subgrupos de risco elevado e moderado, como recomendam os protocolos de consenso, mas também que contemple os pacientes do subgrupo de baixo risco para sangramento digestivo, pelo menos nos três meses iniciais de tratamento com AAS, período no qual parece ser maior a incidência de GR (ABRAHAM *et al.*, 2010; TAHA *et al.*, 2009).

Também não foram observadas diferenças de relevância entre as análises laboratoriais pré e pós-estudo, o que corrobora com os estudos toxicológicos prévios que demonstraram a ausência de toxicidade dos extratos de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (RAO *et al.*, 1988; SANTANA, 1999).

A ausência de efeito gastroprotetor do elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão especificamente frente à GR por AAS observada no presente estudo, se alinha com

os resultados de um estudo pré-clínico que avaliou o efeito preventivo da fração enriquecida de chalconas do *Myracrodruon urundeuva* nos modelos de úlceras por etanol e por indometacina em ratos (NÓBREGA *et al.*, 2005). Este estudo demonstrou eficácia do fitoterápico frente ao etanol, mas ausência de eficácia frente à indometacina. Estes dados demonstram que assim como a fração enriquecida de chalconas, o elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão, também não apresenta efeito gastroprotetor contra a ação lesiva de AINES. Entretanto, é interessante observar-se que outro estudo que também utilizou os modelos de úlceras induzidas por etanol e por indometacina, desta feita, em camundongos, e para avaliar a eficácia da fração enriquecida de taninos do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, demonstrou eficácia do fitoterápico tanto frente à indometacina como frente ao etanol (SOUZA *et al.*, 2007). Diante desses resultados, parece razoável especular-se que seja especificamente a fração enriquecida de taninos a que possui efeito gastroprotetor frente às ações lesivas dos AINES sobre a mucosa gastroduodenal e, que talvez a concentração de taninos no elixir de aroeira-do-sertão empregado não tenha sido suficiente para lhe conferir efeito gastroprotetor no presente estudo.

Os ensaios pré-clínicos que demonstraram eficácia da aroeira-do-sertão sobre lesões mucosas do trato gastrointestinal foram realizados empregando-se o fitoterápico antes (NÓBREGA *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2007) ou após (RODRIGUES *et al.*, 2002; GOES *et al.*; CAVALCANTE *et al.*, 2005) a indução das lesões mucosas, seguindo-se a suspensão do agente mucoagressor. Igualmente, o estudo clínico preliminar (VIANA *et al.*, 1988), que demonstrou eficácia antiúlcera da aroeira-do-sertão, utilizou o fitoterápico em portadores de úlceras pépticas pré-existentes. Entretanto, o presente estudo utilizou o fitoterápico simultaneamente ao uso continuado do agente mucoagressor, AAS, e demonstrou sua ineficácia como gastroprotetor. Traçando-se, neste sentido, um paralelo como o sucralfato, um reconhecido cicatrizante de úlceras gastroduodenais, mas que também se mostra ineficaz na prevenção de lesões gastroduodenais por AINES em uso continuado (SCHEIMAN, 2012), podemos especular a existência de semelhanças entre seus mecanismos de ação e os dos taninos do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, ressaltando-se que, dentre as atividades antiúlcera do sucralfato destaca-se sua propriedade em aderir às proteínas do assoalho da úlcera (REES, 1991) e, que os taninos do *Myracrodruon urundeuva* também possuem propriedade de aderência a proteínas mucosas (COSTA, 2002).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comparação de parâmetros endoscópicos, clínicos e laboratoriais pré e pós-tratamentos por 04 semanas com AAS 100 mg/dia associado a elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Grupo Aroeira) ou AAS 100 mg/dia associado a placebo (Grupo placebo), em voluntários adultos, de ambos os sexos, nos possibilitou a obtenção de importantes informações clínicas e farmacológicas.

A comparação endoscópica possibilitou a observação da ocorrência de lesões gastroduodenais leves e moderadas, tipicamente induzidas por AAS, em praticamente toda a população do estudo (incidência global de 91% de GR ao AAS). Estes dados demonstram a ausência de efeito gastroprotetor do *Myracrodruon urundeuva* Allemão, na formulação estudada, frente ao uso de AAS em dose baixa e também demonstram o poder lesivo do AAS para a mucosa gastroduodenal. A incidência de GR por AAS observada nesse estudo ultrapassou em muito a incidência de GR por AINES, de um modo geral, que é referida na literatura em torno de 60% (SILVERSTEIN *et al.*, 1995, SING *et al.*, 1996), podendo-se constatar, entretanto, que apesar de muito incidentes, as lesões gastroduodenais identificadas foram de intensidades leves e moderadas e que não se associaram a complicações graves.

Clinicamente, a não observação de sintomas ou sinais dignos de nota ou de significância estatística, quer no total da população estudada ou separadamente em cada um dos dois grupos, confirma o caráter oligossintomático da GR por AAS (YEOMANS *et al.*, 2005; ONO *et al.*, 2009) e demonstra a ausência de efeitos adversos clínicos associados ao emprego do *Myracrodruon urundeuva* Allemão.

A análise comparativa dos exames laboratoriais pré e pós-estudo, que não evidenciou diferenças de relevância clínica, contribui a favor da segurança do *Myracrodruon urundeuva* Allemão.

8 CONCLUSÃO

Concluimos, com base no presente estudo, (i) que o elixir de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão), na formulação estudada e na composição química utilizada, se mostrou ineficaz como preventivo para a GR por AAS, (ii) que é elevada a incidência de GR por AAS na dose de 100 mg/dia nas 04 semanas iniciais de tratamento, (iii) que a GR associada ao AAS na dose e período estudados não causou sintomas específicos ou significativos e (iv) que não foi evidenciada toxicidade associada ao fitoterápico utilizado.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, N. S.; HLATKY, M.A.; ANTMAN, E.M.; BHATT, D.L.; BJORKMAN, D.J.; CLARK, C.B.; FURBERG, C.D.; JOHNSON, D.A.; KAHI, C.J.; LAINE, L.; MAHAFFEY, K.W.; QUIGLEY, E.M.; SCHEIMAN, J.; SPERLING, L.S.; TOMASELLI, G.F. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. **Circulation**, v. 122, n. 24, p. 2619-2633, 2010.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Resolução-RDC nº. 48, de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rdc_48_16_03_04_registro_fitoterapicos%20.pdf. Acesso em: 12 jul 2012.

ALBUQUERQUE, R. J. M.; RODRIGUES, L. V.; VIANA, G. S. B. Análise clínica e morfológica da conjuntivite alérgica induzida por ovalbumina e tratada com chalcona em cobaias. **Acta Cir. Bras.**, v.19, n. 1, p. 43-48, 2004.

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised **trials** of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **BMJ**, v. 324, n. 7329, p. 71-86, 2002.

AQUINO, N.C.; BEZERRA, A.M.E.; SILVEIRA, E.R.; RMN. ¹H, uma técnica eficiente na caracterização de óleos essenciais e chás de aroeiras-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) silvestres e cultivadas. In: JORNADA BRASILEIRA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, 11., 2010, Curitiba.

BABYATSKY, M. W.; DEBEAUMONT, M.; THIM, L.; PODOLSKY, D. K. Oral trefoil peptides protect against ethanol- and indomethacin-induced gastric injury in rats. **Gastroenterology**, v. 110, n. 2, p. 489-497, 1996.

BAIGENT, C.; SUDLOW, C.; COLLINS, R.; PETO, R. "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients," **Br. Med. J.**, v. 324, n. 7329, p.71-86, 2002.

BANDEIRA, M. A. M.; MATOS, F. J. A.; BRAZ-FILHO, R. New chalconoid dimers from *Myracrodruon urundeuva*. **Nat. Prod. Lett.**, v. 4, p. 113-120, 1994.

BANDEIRA, M. A. M. **Myracrodruon urundeuva Allemão (Aroeira-do-Sertão):** constituintes químicos da planta em desenvolvimento e adulta. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará. Departamento de Química Orgânica e Inorgânica. Fortaleza, 2002, p. 174.

BERGER, J. S.; RONCAGLIONI, M. C.; AVANZINI, F.; PANGRAZZI, F. I.; TOGNONI, G.; BROWN, D. L. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women

and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, v. 295, n. 3, p. 306-316, 2006.

BHATT, D.L.; SCHEIMAN, J.; ABRAHAM, N.S.; ANTMAN, E.M.; CHAN, F.K.; FURBERG, C.D.; JOHNSON, D.A.; MAHAFFEY, K.W.; QUIGLEY, E.M.; HARRINGTON, R.A.; BATES, E.R.; BRIDGES, C.R.; EISENBERG, M.J.; FERRARI, V.A.; HLATKY, M.A.; KAUL, S.; LINDNER, J.R.; MOLITERNO, D.J.; MUKHERJEE, D.; SCHOFIELD, R.S.; ROSENSON, R.S.; STEIN, J.H.; WEITZ, H.H.; WESLEY, D.J. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 52, n. 18, p. 1502-1517, 2008.

BIANCHI PORRO, G.; LAZZARONI, M.; IMBESI, V.; MONTRONE, F.; SANTAGADA, T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. **Dig. Liver Dis.**, v. 32, n. 3, p. 201-208, 2000.

BRAGA, R. **Plantas do nordeste, especialmente do Ceará**. 3.ed. Fortaleza: Progresso, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Proposta de política nacional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos**. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME)**. 7. ed. Brasília, 2010.

BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P. C.; KONTUREK, S. J.; BRZOZOWSKA, I.; PAWLIK, T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. **J. Physiol. Pharmacol.**, v. 56, Suppl 5, p. 33-55, 2005.

BRZOZOWSKI, T.; PTAK-BELOWSKA, A.; KWIECIEN, S.; KRZYSIEK-MACZKA, G.; STRZALKA, M.; DROZDOWICZ, D.; PAJDO, R.; OLSZANECKI, R.; KORBUT, R.; KONTUREK, S. J.; PAWLIK, W. W. Novel concept in the mechanism of injury and protection of gastric mucosa: role of renin-angiotensin system and active metabolites of angiotensin. **Curr. Med. Chem.**, v. 19, n. 1, p. 55-62, 2012.

CARLINI, E.A.; DUARTE-ALMEIDA, J.M.; RODRIGUES, E.; TABACH, R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 20, n. 2, p. 140-146, 2010.

CARLINI, E. A.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; TABACH, R. Assessment of the toxicity of the brazilian pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão). **Phytother. Res.** 2012 Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.4767/pdf>>. Acesso em: 05 out 2012.

CARMACK, S.W.; GENTA, R.M.; SCHULER, C.M.; SABOORIAN, M.H. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 104, n. 6, 1524-1532, 2009.

CAVALCANTE, A. R.; RODRIGUES, L.V.; DE MENEZES, D.B.; DA CUNHA, M. D. O. P.; GOES, A. C. Tensional and morphologic analysis of the colonic anastomosis on 10% acetic acid induced colitis, in Wistar rats, treated with 10% aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* fr. all.) aqueous extract. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 2, p. 180-186, 2005.

CECÍLIO, A. B.; DE FARIA, D. B.; OLIVEIRA, P. C.; CALDAS, S.; DE OLIVEIRA, D. A.; SOBRAL, M. E.; DUARTE, M. G.; MOREIRA, C. P.; SILVA, C. G.; DE ALMEIDA, V. L. Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. **J. Ethnopharmacol.**, v.141, n. 3, p. 975-981, 2012.

CHEN, Z. M. "CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. **Lancet**, v. 349, n. 9066, p. 1641-1649, 1997.

CHO, C. H. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders. **J. Physiol.**, v. 5, p. 253-256, 2001.

COSTA, A. F. Farmacognosia. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.

CRUZ, G. L. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1979. 6v.

CRYER, B.; KIMMEY, M.B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am. J. Med.**, v. 105, n. 1B, p. 20S-30S, 1998.

CRYER, B.; SPECHLER, S. J. Peptic ulcer disease. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; BRANDT, L. J. (Eds.). **Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease**. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2006. p. 1089-1110.

CULLEN, D.; BARDHAN, K.D.; EISNER, M.; KOGUT, D.G.; PEACOCK, R.A.; THOMSON, J.M.; HAWKEY, C.J. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 12, n. 2, p. 135-140, 1998.

DEL VALLE, J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Fauci, A.S.; Kasper, D.L.; Longo D.L.; JAMESON, J.L.; LOSCALZO, J. **Harrison's Principles of internal medicine**. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. p. 1855-1872.

DeNARDI, F.G.; RIDDELL, R.H. Reactive (chemical) gastropathy and gastritis. In: GRAHAN, D.Y.; GENTA, M.R.; DIXON, M.F. (Ed.). **Gastritis**. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 1999. cap. 7.

DEWAR, E.P.; DIXON, M.F.; JOHNSON, D. Bile reflux and degree of gastritis after highly selective vagotomy, truncal vagotomy, and partial gastrectomy for duodenal ulcer. **World J. Surg.**, v. 7, p. 743-750, 1983.

DONNELLY, M.T.; GODDARD, A.F.; FILIPOWICZ, B.; MORANT, S.V.; SHIELD, M.J.; HAWKEY, C.J. Low-dose misoprostol for the prevention of lowdose aspirin-induced gastroduodenal injury. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 14, p. 529–534, 2000.

FARMÁCIA VIVA. Centro Fitoterápico Viçosa Ceará. Disponível em: <<http://farmaciavivaceara.blogspot.com.br>>. Acesso em: 16 jul. 2012.

FIORUCCI, S.; MENCARELLI, A.; CIPRIANI, S.; RENGA, B.; PALLADINO, G.; SANTUCCI, L.; DISTRUTTI, E. Activation of the farnesoid-X receptor protects against gastrointestinal injury caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs in mice. **Br. J. Pharmacol.**, v. 164, n. 8, p. 1929-1938, 2011.

FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J. J.; CHESEBRO, J. H. “The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes,” **N. Engl. J. Med.**, v. 326, n. 4, p. 242–250, 1992.

GOLDSTEIN, J. L.; HUANG, B.; AMER, F.; CHRISTOPOULOS, N. G. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. **Clin. Ther.**, v. 26, p. 1637–1643, 2004.

GOES, A. C.; RODRIGUES, L. V.; DE MENEZES, D. B.; GRANGEIRO, M. P.; CAVALCANTE, A. R. Histologic analysis of colonic anastomotic healing, in rats, under the action of 10% Aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* fr. all.) enema. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 2, p. 144-151, 2005.

GÖRAN, K.; HANSON, A. H. Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology. In: GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A.I. (Ed.). **Goldman's Cecil Medicine**. 24th ed. St. Louis: W.B. Saunders, 2011. cap. 70, p. 409-411

GRAHAM, D. Y.; AGRAWAL, N. M.; ROTH, S. H. Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 2, p. 1277-1280, 1988.

HALBERSTEIN, R.A. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. **Ann. Epidemiol.**, v. 15, n. 9, p. 686-699, 2005.

HARTNEY, T.J.; SHAPIRO, S.; JAIN, K.M.; SIMONI, E.J.; SEMPOS, C.T.; COOPER, R. S.; LANDAUER, J.A.; KOREN, M. J.; RIM, A.A. The physicians' health study: aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, n. 14, p. 924–926, 1988.

HAWKEY, C.; LAINE, L.; SIMON, T.; BEAULIEU, A.; MALDONADO-COCCO, J.; ACEVEDO, E.; SHAHANE, A.; QUAN, H.; BOLOGNESE, J.; MORTENSEN, E. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v. 43, n. 2, p. 370-377, 2000.

HAYDEN, M.; PIGNONE, M.; PHILLIPS, C.; MULROW, C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann. Intern. Med.**, v. 136, n. 2, p. 161-172, 2002.

HOWDEN, C. W.; HUNT, R. H. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 4, p. 25–33, 1990.

HUSAIN, S.; ANDREWS, N. P.; MULCAHY, D.; PANZA, J.A.; QUYYUMI, A.A. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**, v. 97, n. 8, p. 716–720, 1998.

IBAMA. Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis.

Instrução Normativa MMA nº 6, de 23 de setembro de 2008. Lista oficial de espécies da flora brasileira ameaçada de extinção. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/MMA_IN_N_6.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2012.

INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL –ISIS. Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival). **Lancet**, v. 332, n. 8607, p. 349-360, 1988.

JONES, D.B.; HOWDEN, C. W.; BURGET, D. W.; KERR, G. D.; HUNT, R. H. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. **Gut**, v. 28, n. 9, p. 1120–1127, 1987.

JONES, R.; RUBIN, G.; BERENBAUM, F.; SCHEIMAN, J. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am. J. Med.**, v. 121, n. 6, p. 464-474, 2008.

KITCHINGMAN, G.K.; PRICHARD, P.J.; DANESHMEND, T.K.; WALT, R.P.; HAWKEY, C.J. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 28, p. 581–585, 1989.

KOBAYASHI, T.; YABANA T. Mechanisms of direct gastric mucosal damage by NSAIDs. **Nihon Rinsho**. v. 65, n. 10, p. 1803-1806, 2007.

KOUMI, A.; FILIPPIDIS, T.; LEONTARA, V.; MAKRI, L.; PANOS, M.Z. Detection of *Helicobacter pylori*: A faster urease test can save resources. **World J. Gastroenterol.**, v. 17, n. 3, p. 349–353, 2011.

LAINE, L.; HARPER, S.; SIMON T.; BATH, R.; JOHANSON, J.; SCHWARTZ, H.; STERN, S.; QUAN, H.; BOLOGNESE, J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a COX-2-specific inhibitor, to ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. **Gastroenterology**, v. 117, n. 4, p. 776-783, 1999.

LAINE, L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.** v. 6, n. 3, p. 489-504, 1996.

LANAS, A.; BAJADOR, E.; SERRANO, P.; FUENTES, J.; CARRENO, S.; GUARDIA J.; SANZ, M.; MONTORO, M.; SÁINZ, R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 12, p. 834–839, 2000.

LANAS, A.; GARCIA-RODRIGUEZ, L.A.; ARROYO, M.T.; BUJANDA, L.; GOMOLLON, F.; FORNE, M.; ALEMAN, S.; NICOLAS, D.; FEU, F.; GONZÁLEZ-PÉREZ, A.; BORDA, A.; CASTRO, M.; POVEDA, M.J.; ARENAS, J. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 102, n. 3, p. 507–515, 2007.

LANZA, F.L.; CHAN, F.K.; QUIGLEY, E. M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 104, n. 3, p. 728-738, 2009.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MARSHALL, B.J.; WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**, v. 1, n. 8390, p. 1311-1315, 1984.

MITRA, S.; WANG, X.; KHAIDAKOV, M.; DING, Z.; AYYADEVERA, S.; HEARNSBERGER, E.; GOYAL, T.; MEHTA, J. L. Aspirin downregulates Angiotensin type 1 receptor transcription implications in capillary formation from endothelial cells. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 60, n. 2, p. 187-192, 2012.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 2002-2012, 1993.

MORIN, M. J.; KARR, S, M.; FARIS, R. A.; GRUPPUSO, P. A. Developmental variability in expression and regulation of inducible nitric oxide synthase in rat intestine. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 281, p. G552-G559, 2001.

MÜLLER, P.; FUCHS, W.; SIMON, B. Studies on the protective effect of lansoprazole on human gastric mucosa against low-dose acetylsalicylic acid. An endoscopic controlled double-blind study. **Arzneimittelforschung.**, v. 47, n. 6, p. 758–760, 1997.

NAKASHIMA, S.; OTA, S.; ARAI, S.; YOSHINO, K.; INAO, M.; ISHIKAWA, K.; NAKAYAMA, N.; IMAI, Y.; NAGOSHI, S.; MOCHIDA, S. Usefulness of anti-ulcer drugs for the prevention and treatment of peptic ulcers induced by low doses of aspirin. **World J. Gastroenterol.**, v. 15, n. 6, p. 727-731, 2009.

NG, F.H.; WONG, B.C; WONG, V.; CHEN, W.H.; CHANG, C.M. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 19, n. 3, p. 359–365, 2004.

NG, F.H.; WONG S.Y.; LAM, K.F.; CHU, W.M.; CHAN, P.; LING, Y.H.; KNG, C.; YUEN, W.C.; LAU, Y.K.; KWAN, A.; WONG, B.C. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. **Gastroenterology**, v. 138, n. 1, p. 82–88, 2010.

NOBRE-JÚNIOR, H. V.; OLIVEIRA, R. A.; MAIA, F. D.; NOGUEIRA, M. A.; DE MORAES, M. O.; BANDEIRA, M. A.; ANDRADE, G. M.; VIANA, G. S. Neuroprotective

effects of chalcones from *Myracrodruon urundeuva* on 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity in rat mesencephalic cells. **Neurochem. Res.**, v. 34, n. 6, p. 1066-1075, 2009.

NÓBREGA, M.M.; COSTA DE SOUZA, S.M.; FULCO, M.D.; NOBRE, M.E.P.; VIANA, G.S.B. Efeito das Chalconas de *Myracrodruon urundeuva* (Aroeira do Sertão) em úlcera gástrica. In: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 57., 2005, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza, 2005.

ODZE, R.D. Inflammatory disorders of the stomach. In: ODZE, R.D.; GOLDBLUM, J.R.; CRAWFORD, J.M. **Surgical pathology of the gi tract, liver, biliary tract, and pancreas.** Pennsylvania: Saunders, 2004. cap. 8. p. 161.

OH, S. Proton pump inhibitors - uncommon adverse effects. **Aust. Fam. Physician**, v. 40, n. 9, p. 705-708, 2011.

ONO, S.; KATO, M.; IMAI, A.; YOSHIDA, T.; HIROTA, J.; HATA, T.; TAKAGI, K.; KAMADA, G.; ONO, Y.; NAKAGAWA, M.; NAKAGAWA, S.; SHIMIZU, Y.; TAKEDA, H.; ASAKA, M. Preliminary trial of rebamipide for prevention of low-dose aspirin-induced gastric injury in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, v. 45, n. 2, p. 248-253, 2009.

OTTO, G. P.; SOSSDORF, M.; BOETTEL, J.; KABISCH, B.; BREUEL, H.; WINNING, J.; LÖSCHE, W. Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock. **Platelets**. 2012 Sep 20. [Epub ahead of print].

PAJDO, R.; BRZOSOWSKI, T.; SZLACHCIC, A.; KONTUREK, P. C.; PTAK-BELOWSKA, A.; DROZDOWICZ, D.; TARGOSZ, A.; KONTUREK, S. J.; PAWLIK, W. W. Lipoxins, the novel mediators of gastroprotection and gastric adaptation to ulcerogenic action of aspirin. **Curr. Pharm. Des.**, v. 17, n. 16, p. 1541-1551, 2011.

PAPAPETROPOULOS, A.; PYRIOCHOU, A.; ALTAANY, Z.; YANG, G.; MARAZIOTI, A.; ZHOU, Z.; JESCHKE, M. G.; BRANSKI, L. K.; HERNDON, D. N.; WANG, R.; SZABO, C. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 106, p. 21972-21977, 2009.

PARVING, H.H. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. **Lancet**, v. 352, n. 9127, p. 574-575, 1998.

PETO, R.; GRAY, R.; COLLINS, R.; WHEATLEY, K.; HENNEKENS, C.; JAMROZIK, K.; WARLOW, C.; HAFNE, B.; THOMPSON, E.; NORTON, S., et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors," **Br. Med. J**, v. 296, n. 6618, p. 313-316, 1988.

RAO, V.S.N.; VIANA, G.S.B.; GADELHA, M.G.T. Estudos toxicológicos com *Astronium urundeuva* (aroeira). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 10., 1988, São Paulo. **Anais...** São Paulo, 1988.

REES, W. D. Mechanisms of gastroduodenal protection by sucralfate. **Am. J. Med.**, v. 91, n. 2A, p. 58S-63S, 1991.

RIDKER, P.M.; COOK, N.R.; LEE, I.M.; GORDON, D.; GAZIANO, J.M.; MANSON, J.E.; HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 13, p. 1293–1304, 2005.

RIDKER, P.M.; CUSHMAN, M.; STAMPFER, M.J.; TRACY, R.P.; HENNEKENS, C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, n. 14, p. 973–979, 1997.

RONCAGLIONI, M.C. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. **Lancet**, v. 357, n. 9250, p. 89–95, 2001.

RODRIGUES, L. V.; FERREIRA, F. V.; REGADAS, F. S.; MATOS, D.; VIANA, G. S. Morphologic and morphometric analyses of acetic acid-induced colitis in rats after treatment with enemas from *Myracrodruon urundeuva* Fr. All. (Aroeira do Sertão). **Phytother. Res.**, v. 16, n. 3, p. 267-272, 2002.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J. E.; LANCASTER, C.; HANCHAR, A. J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. **Gastroenterology**, v. 77, n. 3, p. 433-443, 1979.

SANDERCOCK, P.A.G. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. **Lancet**, v. 349, n. 9065, p. 1569–1581, 1997.

SANTANA, G. S. M. **Estudo de toxicologia clínica de fitoterápicos em voluntários sadios**. 52p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1999.

SCHEIMAN, J.M. Prevention of damage induced by aspirin in the GI tract. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 26, n. 2, p. 153–162, 2012.

SCHEIMAN, J.M.; DEVEREAUX, P.J.; HERLITZ, J.; KATELARI, P.H.; LANAS, A.; VELDHUYZEN VAN ZANTEN, S.; NAUCLÉR, E.; SVEDBERG, L.E. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). **Heart**, v. 97, n. 10, p. 797-802, 2011.

SERRANO, P.; LANAS, A.; ARROYO, M.T, FERREIRA, I.J. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 16, n. 11, p. 1945-1953, 2002.

SILVERSTEIN, F.E.; GRAHAM, D.Y.; SENIOR, J.R, DAVIES, H.W.; STRUTHERS, B.J.; BITTMAN, R.M.; GEIS, G.S. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 123, n.4, p. 241-249, 1995.

SIMON, B.; ELSNER, H.; MULLER, P. Protective effect of omeprazole against low-dose acetylsalicylic acid. Endoscopic controlled double-blind study in healthy subjects. **Arzneimittelforschung**, v. 45, n. 6, p. 701–713, 1995.

SIMON, L.S.; WEAVER, A.L.; GRAHAM, D.Y.; KIVITZ, A.J.; LIPSKY, P.E.; HUBBARD, R.C.; ISAKSON, P.C.; VERBURG, K.M.; YU, S.S.; ZHAO, W.W.; GEIS, G.S. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. **JAMA**, v. 282, n. 20, p. 1921-1928, 1999.

SINGH, G.; RAMEY, D.R.; MORFELD, D.; SHI, H.; HATOUM, H.T.; FRIES, J.F. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. **Arch. Intern. Med.**, v. 156, n.14, p. 1530-1536, 1996.

SOUZA, S. M.; AQUINO, L. C.; MILACH Jr., A. C.; BANDEIRA, M. A.; NOBRE, M. E.; VIANA, G. S. Antiinflammatory and antiulcer properties of tannins from *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Anacardiaceae) in rodents. **Phytother. Res.**, v. 21, n. 3, p. 220-225, 2007.

SOUZA, T. M.; CUNHA, A. P.; FARIAS, D. F.; MACHADO, L. K.; MORAIS, S. M.; RICARDO, N. M.; CARVALHO, A. F. Insecticidal activity against *Aedes aegypti* of m-pentadecadienyl-phenol isolated from *Myracrodruon urundeuva* seeds. **Pest. Manag. Sci.**, v. 68, n. 10, p. 1380-1384, 2012.

STEER, K.A.; WALLACE, T.M.; BOLTON, C.H.; HARTOG, M. "Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. **Heart**, v. 77, n. 4, p. 333-337, 1997.

TAHA, A.S.; MCCLOSKEY, C.; PRASAD, R.; BEZLYAK, V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 374, n. 9684, p. P.119-125, 2009.

THROMBOSIS prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. **Lancet**, v. 351, n. 9098, p. 233-241, 1998.

TARNAWSKI, A.; AHLUWALIA, A.; JONES, M. K. Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. **Curr. Pharm. Des.**, 2012 Aug 23. [Epub ahead of print]

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ -UFC. Laboratório de Produtos Naturais. Criador das Farmácias Vivas completa 80 anos. **Projeto Farmácias-Vivas**. Disponível em: http://www.ufc.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=5598&Itemid=9015. Acesso em: 22 ago 2012.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature**, v. 231, n. 25, p. 232-235, 1971.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. "The mechanism of action of aspirin". **Thromb. Res.**, v. 110, n. 5-6, p. 255-258, 2003.

VANE, J.R.; FLOWER, R.J.; BOTTING, R.M. History of aspirin and its mechanism of action. **Stroke**, v. 21, suppl.12, p. IV12-IV23, 1990.

VIANA, G. S. B.; MATOS, J. A.; BANDEIRA, M. A.M.; RAO, V. S. N. Aroeira-do-Sertão: estudo botânico, farmacognóstico, químico e farmacológico. 2ª. ed. rev. ampl. Fortaleza: Ed. UFC, 1995.

VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M.; MATOS, F.J.A. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão. **Phytomedicine**, v. 10, p. 189-195, 2003.

VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M.; MOURA, L.C.; SOUZA FILHO, M.V.P.; MATOS, F.J.A.; RIBEIRO, R.A. Analgesic and antiinflammatory effects of the tannin fraction from *Myracrodruon urundeuva* Fr. All. **Phytother. Res.**, v. 11, p. 118-122, 1998.

VIANA, G.S.B.; RA, C.; RAO, V.S.N.; MATOS, F. J. A. Estudos clínicos preliminares sobre *Astronium urundeuva* na ulceração péptica. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 10., 1988, São Paulo. **Livro de resumos...** São Paulo, 1988.

WALLACE, J. L.; TIGLEY, A. W. New insights into prostaglandins and mucosal defence. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 9, p. 227-235, 1995.

WALLACE, J. L.; MILLER, M. J. S. Nitric oxide in mucosal defense. A little goes a long-way. **Gastroenterology**, v. 119, p. 512-520, 2000.

WALT, R.; KATSCHINSKI, B.; LOGAN, R.; ASHLEY, J.; LANGMAN, M. Rising frequency of ulcer perforation in elderly people in the United Kingdom. **Lancet**, v. 1, n. 8479, p. 489-492, 1986.

WANG, X.; LU, J.; KHAIDAKOV, M.; MITRA, S.; DING, Z.; RAINA, S.; GOYAL, T.; MEHTA, J. L. Aspirin suppresses cardiac fibroblast proliferation and collagen formation through downregulation of angiotensin type 1 receptor transcription. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 259, n. 3, p. 346-354, 2012.

WOLFE, M.M.; LICHTENSTEIN, D.R.; SINGH, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 1888-1899, 1999.

YEOMANS, N.; LANAS, A.; LABENZ, J.; VAN ZANTEN, S.V.; VAN RENSBURG, C.; RACZ, I.; TCHERNEV, K.; KARAMANOLIS, D.; RODA, E.; HAWKEY, C.; NAUCLÉR, E.; SVEDBERG, L.E. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 103, n. 10, p. 2465–2473, 2008.

YEOMANS, N.D.; LANAS, A.I.; TALLEY, N.J.; THOMSON, A.B.; DANESHJOO, R.; ERIKSSON, B.; APPELMAN-ESZCZUK, S.; LÅNGSTRÖM, G.; NAESDAL, J.; SERRANO, P.; SINGH, M.; SKELLY, M.M.; HAWKEY, C.J. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 22, n. 9, p. 795-801, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA
DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 159/09

Fortaleza, 26 de junho de 2009

Protocolo COMEPE nº 186/ 09

Pesquisador responsável: Gildo Barreira Furtado


Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/ UFC

Título do Projeto: "Avaliação do efeito terapêutico da aroeira do sertão (myracrodruon urundeuva) na gastropatia reativa induzida por antiinflamatórios não esteróides"

Levamos ao conhecimento de V.Sª. 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 nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o protocolo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado na reunião do dia 25 de junho de 2009.

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

Atenciosamente,


Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

APÊNDICE B
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA
DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. WALTER CANTÍDIO

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP- 065.07.09



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cep@huwc@ufc.br

Protocolo nº: 065.07.09
Pesquisador Responsável: Gildo Barreira Furtado
Departamento / Serviço:
Título do Projeto: "Avaliação do efeito terapêutico da *arocira-do-sertão* (*Myracrodouon urundeuva*) na gastropatia reativa induzida por antiinflamatórios não esteróides"

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou em reunião ordinária o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 21/10/10).

Fortaleza, 21 de outubro de 2009.

Dra. Mônica Cardoso Façanha
Coordenadora do CEP-HUWC

APÊNDICE C
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA
DO
HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Fortaleza, 13 de julho de 2009

Data de entrada no CEP: 08.07.09

Protocolo de CEP: 020709/09

Título do Projeto: **Avaliação do efeito terapêutico da aroeira do sertão na gastropatia reativa induzida por antiinflamatórios não esteróides**

Pesquisador: **Gildo Barreira Furtado**

Sumário: O objetivo principal do projeto é avaliar o efeito do elixir de aroeira (Myracrodruon urundeuva) sobre lesões endoscópicas na gastropatia reativa associada ao uso contínuo de antiinflamatórios não esteróides / AAS. Os pacientes serão oriundos do Hospital Geral de Fortaleza e do Hospital Universitário Walter Cantídio em uma amostra de 40 pacientes escolhidos conforme critérios de inclusão. Mediante leitura analítica do protocolo observa-se que o projeto está bem elaborado e de relevância para o Sistema Único de Saúde, atendendo aos ditames da Resolução 196/96 que regulamenta as pesquisas com seres humanos. Portanto, o referido protocolo recebeu parecer **APROVADO** pelo CEP-HGF. Lembramos aos pesquisadores o cumprimento dos aspectos éticos na condução da pesquisa e a devolução dos resultados à comunidade e, principalmente, ao local onde será desenvolvida.

Atenciosamente,

Dr^a Maria Veraci Oliveira Queiroz
Coordenadora do CEP-HGF

APÊNDICE D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você esta sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) de uma pesquisa clínica. Você não deve participar contra sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça as perguntas que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

A pesquisa intitulada “*Avaliação do efeito terapêutico da aroeira-do-sertão (Myracrodruon urundeuva) na gastropatia reativa induzida por antiinflamatórios não esteróides*” tem por objetivo avaliar a eficácia do Elixir de Aroeira na prevenção da Gastropatia (ou simplesmente gastrite) causada por Aspirina (AAS).

Muitos pacientes, assim como você, precisam usar AAS continuamente para tratar ou prevenir doenças cardíacas e circulatórias. Embora este medicamento seja bastante eficaz, pode causar gastrites ou úlceras gastroduodenais, as quais podem ser silenciosas ou causarem dores de estômago, anemia e complicações, como hemorragias digestivas. As complicações relacionadas ao AAS ocorrem mais nos pacientes com os seguintes fatores de risco: (a) idade superior a 65 anos; (b) antecedentes de úlceras de estômago e/ou duodeno; (c) uso de antiinflamatórios; (d) uso de corticóides e (e) uso de anticoagulantes.

Para combater estes efeitos colaterais do AAS e dos AINES, utilizam-se os chamados “protetores gástricos” ou inibidores de bomba de prótons (IBPs), tais como omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc. Estes medicamentos normalmente protegem bem o estômago e o duodeno e são seguros, mas têm também alguns efeitos colaterais e, sobretudo, têm custo elevado.

Por estas razões estamos pesquisando novos medicamentos para combater os efeitos colaterais do AAS e dos AINES que sejam tão ou mais eficazes e seguros do que os IBPs e que tenham custo mais acessível.

O Elixir de Aroeira parece ser uma boa alternativa. Reconhecido pela medicina popular, foi também submetido a pesquisas científicas em animais de laboratório que atestaram sua capacidade para proteger o estômago e duodeno contra irritantes químicos e capacidade cicatricial sobre úlceras gástricas induzidas por AINES. Em seres humanos, um estudo em um pequeno número de pacientes demonstrou seu efeito cicatricial sobre úlceras gastroduodenais. Além disso, testes de segurança demonstraram sua ausência de toxicidade em doses adequadas.

Nesta pesquisa, iremos tratar dois grupos de pacientes que necessitem usar AAS continuamente e que tenham endoscopia digestiva alta normal. Um grupo será medicado com AAS e Elixir de Aroeira e outro grupo com AAS e Elixir de Placebo sem o princípio ativo da Aroeira. Endoscopias de controle e avaliações clínicas serão realizadas após 4 e 12 semanas de tratamento. As endoscopias digestivas são exames realizados pela introdução de um tubo (endoscópio) através boca para visualizar o esôfago, estômago e duodeno. As endoscopias podem causar certo desconforto aos pacientes o qual procuramos minimizar pela aplicação de

anestésicos tópicos (aerossóis) na garganta e por injeções de sedativos intravenosos. São exames muito seguros com raríssimos riscos de complicações.

Para que o resultado da pesquisa tenha valor científico, será empregado o método de pesquisa “duplo cego”, no qual nem o médico endoscopista e nem o paciente saberão que tipo medicamento foi utilizado no tratamento. Um funcionário da Unidade de Farmacologia Clínica sorteará os pacientes para fazerem parte do Grupo a ser tratado com AAS + Elixir de Aroeira ou do Grupo a ser tratado AAS + Elixir de Placebo e lhes fornecerá os medicação apenas com o rótulo de tratamento A ou tratamento B. Todas as orientações necessárias ao tratamento serão fornecidas aos pacientes neste momento.

Como você necessita usar AAS continuamente, não apresenta os fatores de risco para complicações digestivas descritos acima e tem endoscopia digestiva alta normal, você poderá participar do nosso estudo caso concorde livremente e compreenda os objetivos deste projeto de pesquisa.

Para ser incluído(a) na pesquisa você responderá a um questionário sobre seus dados pessoais e suas condições de saúde, será submetido(a) a uma avaliação clínica e realizará os seguintes exames de laboratório na Unidade de Farmacologia Clínica da UFC: hemograma completo, dosagem de glicose, uréia, creatina, TGO, TGP, FA e sumário de urina. O período de tratamento será de até 12 (doze) semanas. Novas avaliações clínicas e endoscópicas de controle serão realizadas no final da 4ª e 12ª semana. Caso você permaneça com endoscopia normal na 4ª semana, você continuará no estudo até a endoscopia final na 12ª semana. Caso você venha a apresentar alterações como gastrite ou úlcera em qualquer uma das endoscopias de controle, você será retirado do estudo neste momento e será medicado com os protetores gástricos tradicionais.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Ficará livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Sua participação é voluntária e sua recusa em participar não irá acarretar qualquer prejuízo para você.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Unidade de Farmacologia Clínica – UNIFAC da UFC e outra lhe será fornecida. Você receberá os laudos dos procedimentos que realizar.

Sua participação no estudo não lhe acarretará custos adicionais aos do seu tratamento habitual. Caso você seja solicitado (a) a realizar algum procedimento que não seja pertinente à avaliação da sua doença de base os pesquisadores irão viabilizar sua realização sem ônus para você.

Não lhe será dispensada nenhuma compensação financeira por sua participação no presente estudo.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DE SEU RESPONSÁVEL

Eu, _____, ____ anos de idade, RG nº _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim desejar. O pesquisador principal, Dr. Gildo Barreira Furtado e/ou o orientador deste estudo, Professor Dr. Manoel Odorico de Moraes, certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei contatar o Dr. Gildo Barreira Furtado através dos telefones (85) 3261.3611, (85) 9988.1233 ou à rua Cel. Linhares 950, sala 705, 60170-240, Aldeota, Fortaleza – Ceará, a Unidade de Farmacologia Clínica – UNIFAC da UFC. Rua Nunes de Melo, 1127, fone: 3366.8346 ou o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará - UFC – rua Cel. Nunes de Melo, 1127, CEP 60430-270 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE, ou pelo telefone 3366.8338. Declaro que concordo em participar desse estudo e também que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.


Fortaleza, ____ de _____ de _____

Nome do Voluntário	Data	Assinatura

Nome do Pesquisador	Data	Assinatura

Testemunha (se o voluntário não souber ou não poder ler)	Data	Assinatura

Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

FOLHA DE CADASTRO


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: ____/____/____ (NÃO PREENCHER este item)					

*O nome e o N° Protocolo, N° e código do Voluntário são preenchidos quando da inclusão do voluntário no estudo

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

PRÉ-ESTUDO - HISTÓRIA CLÍNICA

Medidas Antropométricas					
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


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"/>	
Gastrointestinal	<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 voluntário em função dos Critérios de Inclusão / Exclusão, assinalando o campo apropriado nas folhas onde constam estes critérios.				
Voluntárias	Hist. Obstétrica Gest.:	Partos:	Abortos:	Cesáreas:	DUM:	
Mulheres	Método Anticoncepcional	<input type="checkbox"/> ACO	<input type="checkbox"/> ACIM	<input type="checkbox"/> DIU	<input type="checkbox"/> Outro:	
Tabagismo	<input type="checkbox"/> Fumante Qtde:				<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 :					
Chá	<input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / dia :					
Álcool	<input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / sem.:					
				Doação de Sangue		
				Outras inf: Informar p.ex., o nome do anticoncepcional		

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

PRÉ-ESTUDO (cont.) EXAME FÍSICO


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:			

Recomendações	
Reiteradas as restrições quanto ao uso de medicamentos?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Reiteradas as restrições de dieta (alimentos e bebidas)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Reiterada a possibilidade de falha do ACO / DIU, bem como a recomendação do uso de preservativos?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se Aplica
Reiteradas as demais diretrizes e restrições previstas em protocolo?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Solicitado exames laboratoriais?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____		
		Número do Voluntário _____		
Visita 2 (entre o 3º e 8º dia da visita 1) Visita incluída na visita 1 <input type="checkbox"/>		ASSINALE SE O VOLUNTÁRIO NÃO COMPARECEU <input type="checkbox"/>		
Ambulatório UNIFAC <input type="checkbox"/> ; HUWC <input type="checkbox"/> ; HGF <input type="checkbox"/>	Data:	Horário:	Rubrica:	

ADMISSÃO


2 - CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Critérios de Inclusão			
1.	O voluntário tem entre 18 e 65 anos de idade?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
2.	Tem indicações clínicas, por razões cardiovasculares, neurológicas, endocrinológicas ou outras, para uso contínuo de ácido acetil salicílico (AAS) em baixas doses?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
3.	Apresentou à EDA ausência de lesões gástricas ou duodenais compatíveis com GR, gastrites e/ou duodenites erosivas, doença ulcerosa gastroduodenal em atividade ou qualquer tipo de neoplasia, além de pesquisa de <i>Helicobacter pylori</i> negativa pelo teste da urease?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
4.	Não fez ou suspendeu o uso de qualquer tipo de IBP ou BH2?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
5.	O voluntário foi examinado e considerado com boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as condições definidas no protocolo e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e exames laboratoriais complementares.	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
6.	O voluntário é capaz de compreender a natureza e os objetivos do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e tem intenção de cooperar com o pesquisador 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.	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Critérios de Exclusão			
1.	Os resultados dos exames laboratoriais complementares estão fora dos valores considerados normais de acordo com as normas deste protocolo, a menos que sejam considerados clinicamente não significativos pelo investigador?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
2.	História ou presença de doença hepática, gastrointestinal ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo da fármaco?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
3.	O voluntário tem hipersensibilidade conhecida aos componentes do elixir de aroeira ou do elixir placebo; história de reações adversas graves a qualquer outro fármaco?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
4.	Tem história atual de abuso de álcool ou drogas ilícitas?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
5.	Está em uso de IBP ou BH2, corticosteróides, anticoagulantes ou antiplaquetários?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
6.	Tem antecedentes (últimos 6 m) de úlceras pépticas gástricas ou duodenais, ou de complicações a estas relacionadas, tais como sangramentos, penetrações ou perfurações (últimos 12 m)?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
7.	Fez tratamento dentro dos 3 meses prévios ao início do tratamento deste estudo com qualquer fármaco que se conheça ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
8.	O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer fármaco experimental dentro dos 3 meses que antecedem o início do tratamento deste estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
9.	A voluntária está grávida?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
10.	O voluntário apresenta neoplasia não controlada de algum órgão ou sistema?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
11.	O voluntário tem qualquer condição que o impede de participar do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
12.	O voluntário doou ou perdeu ≥ 450 mL de sangue dentro dos 03 meses que antecederam o estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Conclusão			
Após a avaliação da história, exame físico, exames laboratoriais, critérios de inclusão e exclusão o médico responsável considerou o Voluntário:		<input type="checkbox"/> Apto para participação no Estudo	
		<input type="checkbox"/> Não Apto	

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

Admissão no estudo (continuação)

*Teste Gravidez	Coletado em: <input type="checkbox"/> ↔ Repetição solicitada quando necessário
	NÃO APLICÁVEL <input type="checkbox"/>
βHCG	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Comentários:

Avaliação Inicial Segurança			
Algum sinal, sintoma ou doença desde o exame de seleção?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Preencher a folha de Sinais e Sintomas Pré-estudo
Ingeriu medicamentos nos 28 dias que precedem a data do início do tratamento?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Preencher a folha de medicação Pré-estudo
Suspeita de abuso de fármacos ou de ingestão de bebidas alcoólicas nas últimas 12 horas?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Foi hospitalizado por qualquer motivo?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Doou ou perdeu Sangue (> 450mL)?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Encontra-se enquadrado em qualquer outro <i>Critério de Exclusão</i> ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:

Avaliação Pré-tratamento		
O voluntário assinou o Termo de Consentimento?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Caso assinalada a coluna à direita em qualquer dos 6 itens acima <i>Preencher abaixo</i> ↗
O investigador decidiu que o voluntário:	<input type="checkbox"/> Permanece <u>apto</u> para participar no Estudo <input type="checkbox"/> Deve ser <u>desligado</u> do Estudo	


Admissão		
Randomização	<input type="checkbox"/> Grupo A	<input type="checkbox"/> Grupo B
Prescrição da medicação/placebo	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Atenção: preencher fichas de seguimento do voluntário (página 7).

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

Fichas de seguimento do Paciente

Sinais e sintomas gastrointestinais	Pré-estudo (V1)				4ª semana (V2)				12ª semana (V3)			
Escores** de frequência dos sintomas	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Queimação epigástrica												
Dor epigástrica												
Plenitude pós-prandial												
Saciedade precoce												
Náuseas												
Vômitos												
Pirose retroesternal												
Diarréia												
Hematêmese	Fatores de exclusão				Fatores de retirada							
Melena												
Hematoquesia												
Escores totais												

** Escores: 0 = Ausência de sintomas; 1 = sintomas de 1-2x/s; 2 = sintomas $\geq 3x/s$; 3 = sintomas diários


Sinais e sintomas gastrointestinais	Pré-estudo (V1)				4ª semana (V2)				12ª semana (V3)			
Escores** de intensidade dos sintomas	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Queimação epigástrica												
Dor epigástrica												
Plenitude pós-prandial												
Saciedade precoce												
Náuseas												
Vômitos												
Pirose retroesternal												
Diarréia												
Hematêmese	Fatores de exclusão				Fatores de retirada							
Melena												
Hematoquesia												
Escores totais												

0 = ausência de sintomas; 1 = sintomas discretos facilmente tolerados; 2 = sintomas moderados que interferem, mas não impedem as atividades normais do paciente; 3 = sintomas graves que impedem as atividades normais do paciente.

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

Visita 3 ou Visita 2 (fim da 4ª semana de tratamento)	ASSINALE SE O VOLUNTÁRIO NÃO COMPARECEU <input type="checkbox"/>		
Ambulatório UNIFAC <input type="checkbox"/> ; HUWC <input type="checkbox"/> ; HGF <input type="checkbox"/>	Data:	Horário:	Rubrica:

Acompanhamento e controle terapêutico

Avaliação de Segurança / Aderência			
Algum sinal, sintoma ou doença desde o início da medicação?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Suspeita de abuso de fármacos ou de ingestão de bebidas alcoólicas durante o período do estudo?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Foi hospitalizado por qualquer motivo?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Doou ou perdeu Sangue (> 450mL)?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Encontra-se enquadrado em algum <i>Critério de Exclusão</i> ?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:

Avaliação Pré-exame de controle			
Encontra-se em jejum de 6 – 8 horas para 1ª EDA de controle?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
O investigador decidiu que o voluntário:	<input type="checkbox"/> Permanece <u>apto</u> para continuar no Estudo <input type="checkbox"/> Deve ser <u>desligado</u> do Estudo		

2ª EDA (1º controle endoscópico)	Classificação de Lanza: <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3; <input type="checkbox"/> 4; <input type="checkbox"/> 5
	Resumo descritivo do laudo:

Nome do endoscopista:	_____


Os achados endoscópicos justificam a alta do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
--	------------------------------	------------------------------

Atenção: preencher fichas de seguimento do voluntário (página 7)

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

Visita 4 ou Visita 3 (fim da 12ª semana de tratamento)	ASSINALE SE O VOLUNTÁRIO NÃO COMPARECEU ☞ <input type="checkbox"/>		
	Ambulatório UNIFAC <input type="checkbox"/> ; HUWC <input type="checkbox"/> ; HGF <input type="checkbox"/>	Data:	Horário:

Acompanhamento e controle terapêutico

Avaliação de Segurança / Aderência			
Alguns sinais, sintomas ou doenças desde a 1ª visita de acompanhamento?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Suspeita de abuso de fármacos ou de ingestão de bebidas alcoólicas durante desde a 1ª visita de acompanhamento?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Foi hospitalizado por qualquer motivo nesse período?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Doou ou perdeu Sangue (> 450mL)?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
Encontra-se enquadrado em algum Critério de Exclusão?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:

Avaliação Pré-exames de controle			
Encontra-se em jejum de 6 – 8 horas para coleta dos ex de laboratório e 2ª EDA de controle?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
O investigador decidiu que o voluntário:		<input type="checkbox"/> Permanece <u>apto</u> para continuar no Estudo <input type="checkbox"/> Deve ser <u>desligado</u> do Estudo	

3ª EDA (2º controle endoscópico)	Classificação de Lanza: <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3; <input type="checkbox"/> 4; <input type="checkbox"/> 5
	Resumo descritivo do laudo: _____ _____ _____ _____
	Nome do endoscopista:


Os achados endoscópicos justificam a alta do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
--	------------------------------	------------------------------

Atenção: preencher ficha de seguimento do voluntário (página 7)

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

Visita 5 ou Visita 4 (fim da 2ª semana do término do tratamento)	ASSINALE SE O VOLUNTÁRIO NÃO COMPARECEU ☞ <input type="checkbox"/>		
	Ambulatório UNIFAC <input type="checkbox"/> ; HUWC <input type="checkbox"/> ; HGF <input type="checkbox"/>	Data:	Horário:

Avaliação pós-estudo

Avaliação pós-conclusão do tratamento			
Persistência ou aparecimento de algum sintoma potencialmente relacionado ao tratamento?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	Comentários:
O investigador considerou que o voluntário;		<input type="checkbox"/> Deverá retornar para nova avaliação <input type="checkbox"/> Tem condições de alta do estudo	

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data


	Unidade de Farmacologia Clínica Formulário de Relato de Caso (FRC)	Código do Voluntário _____
		Número do Voluntário _____

Tabela de exames laboratoriais:

ERITROGRAMA	Valores normais		Pré-estudo		Pós-estudo	
Hemácias (milhões/mm ³)	H 4,5 – 6,1; M 4,1 – 5,3					
Hemoglobina (g/dL)	H 12,8 – 17,8; M 11,5 – 16,4					
Hematócrito (%)	H 40 – 54; M 36 – 48					
Vol. Glob. Médio (fl)	80,0 – 98,0					
Hem. Glob. Médio (pg)	27,0 – 33,0					
C.H. Glob. Média (%)	31,0 36,5					
Índice de anisocitose (RDW)	11,0 – 15,0					
Morfologia das hemácias						
LEUCOGRAMA	Valores normais		Pré-estudo		Pós-estudo	
	%	/mm ³	%	/mm ³	%	/mm ³
Leucócitos	-	3600 – 11000				
Neutrófilos	52	1500 – 7000				
Promielócitos	0	0				
Mielócitos	0	0				
Metamielócitos	0	0				
Bastões	1 – 7	50 – 600				
Segmentados	40 – 75	1500 – 7000				
Eosinófilos	1 – 6	50 – 600				
Basófilos	0 – 3	0 – 200				
Linfócitos	20 – 50	1000 – 4500				
Monócitos	2 – 10	100 – 1000				
Linfócitos atípicos	0	0				
Plaquetas	-	150000 - 450000				
	Valores normais		Pré-estudo		Pós-estudo	
Glicose (mg/dL)	70 - 99					
Creatinina (mg/dL)	0,6 – 1,2					
TGO (U/L)	H até 38; M até 32					
TGP (U/L)	H até 41; M até 31					
TAP (segundos)	9,8 – 14,8					
INR	0,8 – 1,2					
TPTA	Até 40 segundos					
BetaHCG	Negativo					

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

