

VALFREDO DA MOTA MENEZES

**AVALIAÇÃO DO USO TERAPÊUTICO DO EXTRATO DE *LAFOENSIA PACARI ST. HIL.*
MANGAVA BRAVA NA ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO.**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

**São Paulo
2006**

VALFREDO DA MOTA MENEZES

**AVALIAÇÃO DO USO TERAPÊUTICO DO EXTRATO DE *LAFOENSIA PACARI ST. HIL.*
MANGAVA BRAVA NA ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

ORIENTADOR:

PROF. DR. ÁLVARO NAGIB ATALLAH

Co-ORIENTADOR:

PROF. DR. ANTÔNIO JOSÉ LAPA

Co-ORIENTADOR:

PROF. DR. WILSON R. CATAPANI

**São Paulo
2006**

Menezes, Valfredo da Mota

Avaliação do uso terapêutico do extrato de *Lafoensia pacari* St. Hil. Mangava-Brava na erradicação do *Helicobacter pylori*: Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego/Valfredo da Mota Menezes.- -São Paulo, 2005
xi, 73f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Assessing the therapeutic use of *Lafoensia pacari* St. Hil. extract (Mangava brava) in the eradication of *Helicobacter pylori*: Double-blind randomized clinical trial.

1. Ensaio clínico. 2. *Lafoensia pacari*. 3. *Helicobacter pylori*. 4. Dispepsia.

DADOS DO ALUNO

Nome: Valfredo da Mota Menezes

Local de nascimento: Poxoreo, Mato Grosso

Endereço: Rua 13 de maio 1445, apt. 62. Bela Vista. São Paulo S.P.

Rua Santa Mônica 28, Jardim Califórnia. Cuiabá Mato –Grosso.

55(11) 32662237

55(65) 634 4078

vmen@terra.com.br

Formação Acadêmica:

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal. 1974.

Curso de Aperfeiçoamento em Clínica das Doenças Tropicais -Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa-1975.

Curso de Especialização em Gastroenterologia -Universidade Federal do Rio de Janeiro-1977.

Mestrado Profissional em Medicina Interna e Terapêutica -Universidade Federal de São Paulo/EPM-2002.

Atividades Docente/Administrativas:

Professor Fundador do Curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso-1980; atualmente Professor Adjunto IV da Faculdade de Ciências Médicas/UFMT.

Professor Orientador das Atividades Práticas da Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina/UFMT desde 1990.

Diretor Superintendente do Hospital Universitário Julio Muller/UFMT 1985-1990

Presidente da Comissão de implantação da Residência Médica. 1990-1991.

Chefe do Departamento de Clínica Médica-Faculdade de Ciências Médicas/UFMT. 1992-1993.

Vice-Reitor da Universidade Federal de Mato Grosso. 1993-1997.

Diretor da Faculdade de Ciências Médicas/UFMT. 1997-2001.

Representante da UFMT no Conselho Estadual de Saúde/MT 1993-1997

Outras Atividades Médicas:

Secretário Geral da Associação Médica de Mato Grosso. 1981-1983

Conselheiro do Conselho Regional de Medicina de Mato Grosso de 1988 a 1993.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

CHEFE DO DEPARTAMENTO: PROF^a. DR^a. EMÍLIA INOUE SATO

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO: PROF. DR. ÁLVARO NAGIB ATALLAH

VALFREDO DA MOTA MENEZES

AVALIAÇÃO DO USO TERAPÊUTICO DO EXTRATO DE *LAFOENSIA PACARI* ST. HIL. MANGAVA-BRAVA NA ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO.

Presidente da banca:

PROF. DR. ÁLVARO NAGIB ATALLAH

BANCA EXAMINADORA

TITULARES:

PROF. DR. ANTÔNIO JOSÉ GONÇALVES

PROF. DR. ORSINE VALENTE

PROF^a. DR^a. THAIS HELENA ABRAHÃO THOMAZ QUELUZ

PROF. DR. FAUZE MALUF FILHO

SUPLENTES:

PROF^a. DR^a. VIRGÍNIA FERNANDES MOÇA TREVISANI

PROF. DR. JOSÉ ANTÔNIO ROCHA GONTIJO

Aprovado em: 03/04/2006

AGRADECIMENTOS

A BEATRICE, pelo incentivo e apoio.

À Universidade Federal de São Paulo/EPM

À Universidade Federal de Mato Grosso

Ao meu orientador, Professor Dr. Álvaro Nagib Atallah, aos meus co-orientadores Professor Dr. Antonio José Lapa e Professor Dr. Wilson R. Catapani, que me ajudaram a construir este saber.

Aos residentes da Faculdade de Ciências Médicas, Fernando Prado Barros e Afonso Celso S. Lima Jr.

Ao Professor Dr. Cor Jesus Fernandes Fontes, pelas críticas.

Ao Diretor da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Mato Grosso, Prof. Dr. Domingos Tabajara O. Martins, pelo apoio dos Laboratórios de Farmacologia e Bacteriologia na preparação do material botânico.

Ao Prof. Dr. Lousã Lopes e aos técnicos Joaquim Corsino da Silva Lima e Adelino da Cunha Neto, em especial, pela ajuda no manuseio do material botânico.

À Professora Dra. Miramy Maçedo, Curadora do Herbário Central da UFMT, pela identificação taxonômica.

Ao professor, José Fausto Moraes, de estatística, pela ajuda na realização dos cálculos estatísticos.

Ao Professor Associado Dr. Stephan Geocze e, em seu nome, a todos os técnicos e funcionários do Serviço de Endoscopia do Hospital São Paulo/EPM.

E, em nome do Professor Dr. Ângelo P. Ferrari Jr. e do Professor Benedito Erani, agradeço também a todos os professores e residentes do Serviço de Endoscopia do Hospital São Paulo/EPM.

Aos funcionários do Centro Cochrane do Brasil, em especial ao Sr. Davi Leite da Silva.

SÚMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vii
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	3
1.1.1 Gerais	3
1.1.2 Específicos	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
3 MÉTODOS	9
3.1 Modelo	9
3.2 Local	9
3.3 Critérios de Inclusão	9
3.4 Critérios de Exclusão	9
3.5 Procedimentos	10
3.5.1 Mascaramento e Randomização	10
3.5.2 Formação dos Grupos	11
3.5.3 Material Botânico	11
3.5.4 Cálculo da dose	11
3.5.5 Forma de Administração e Posologia	11
3.5.6 Duração do Tratamento	12
3.6 Seguimento e Avaliação	12
3.6.1 Monitoramento:	12
3.6.2 Acompanhamento:	12
3.6.3 Eventos analisados duas semanas do término do tratamento	14
3.6.4 Eventos analisados ao final de oito semanas do término do tratamento	14
3.6.4.1 Eventos primários	14
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
4.1 Tamanho da Amostra	16
4.2 Cálculos Estatísticos	16
5 RESULTADOS	18
5.1 Características gerais dos pacientes pré-tratamento	18
5.1.1 Fluxograma de alocação e seguimento dos participantes do estudo	19
5.2 Análise do efeito do tratamento sobre os principais desfechos analisados	21
5.2.1. Efeito do tratamento sobre os eventos primários	21
5.2.1.1 Teste da urease e exame histológico negativos para <i>H.pylori</i>	21
5.2.1.2 Sintomatologia Dispéptica:	21

5.2.1.2.1 Melhora da Dispepsia:	21
5.2.1.2.2 Alívio Completo:	22
5.2.2 Eventos Secundários:	23
DESFECHOS ANALISADOS	25
5.2.3 Outros Resultados:	25
5.2.3.1 Apenas o teste da urease negativo para <i>H.pylori</i>	25
5.2.3.2 Apenas a histologia negativa para <i>H.pylori</i>	26
5.2.3.3 Melhora Endoscópica com Melhora Dispéptica:	26
5.2.3.4 Melhora Endoscópica, Dispéptica e Negativação da Urease	26
5.2.4 Resultado do Monitoramento	26
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÕES	34
7.1 Implicações para a prática	34
7.2 Implicações para a pesquisa	34
8 CONSORT	35
9 ANEXOS	37
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
11 BIBLIOGRAFIA	57
ABSTRACT.....	62

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características demográficas e clínicas pré-tratamento dos 100 pacientes incluídos no ensaio terapêutico do extrato de *Lafoensia pacari* St. Hil. (Mangava Brava) na erradicação do *Helicobacter pylori***20**
- Tabela 2** – Efeito do extrato de *Lafoensia pacari* St. Hil. (Mangava Brava) sobre a erradicação do *Helicobacter pylori*, sintomatologia dispéptica, cura endoscópica de doenças esofagogastroduodenais pre existentes, e incidência de efeitos adversos.....**25**
- Tabela 3** - Comparações dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e colesterol total entre os grupos intervenção e controle, antes e depois das medicações.....**27**
- Tabela 4** – Comparações dos parâmetros hematológicos, renais, hepáticos e colesterol total do Grupo-Intervenção antes e depois do uso do extrato metanólico de *L. pacari* .**28**

RESUMO

Avaliação do uso terapêutico do extrato de *Lafoensia pacari* St. Hil. Mangava brava na erradicação do *Helicobacter pylori*: Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego.

Objetivo: Avaliar a ação de uma planta usada popularmente como fitoterápico, conhecida cientificamente como *Lafoensia pacari*, na erradicação do *Helicobacter pylori* e verificar se a mesma é mais efetiva que o placebo para alívio da sintomatologia dispéptica. Analisar também sua ação sobre os processos inflamatórios e seus possíveis efeitos adversos. **Método:** Pacientes dispépticos, maiores de 18 anos, *H. pylori* positivos (teste rápido da urease), foram randomizados para receber 500mg do extrato metanólico de *L. pacari* duas vezes por dia (Grupo Intervenção) ou placebo (Grupo Controle), por duas semanas. A variável (“Erradicação do *H.pylori*”) foi analisada oito semanas após o fim da medicação por nova endoscopia com biópsia e realização do teste rápido da urease e histologia. As outras variáveis (“Melhora”, “Alívio completo dos sintomas” e “Efeitos adversos”) foram analisadas no fim da medicação (duas semanas). **Resultados:** Cem pacientes com idades entre 18 e 79 anos foram randomizados e alocados nos grupos Intervenção (n=55) e Controle (n=45). Os resultados dos exames (urease e histologia) mostraram que a situação relativa à positividade para o *H. pylori* se manteve inalterada em 100% dos participantes. Melhora da sintomatologia foi observada em 74% no grupo-intervenção (IC 95%: 62,4 a 85,8) e em 48% do controle (IC 95%: 33,9 a 63,8) com $p= 0,007$. Alívio completo de sintomatologia foi observado em 42,5% (IC 95%: 29,4 a 55,8) no grupo-intervenção e em 21%(I C 95%. 8,8 a 33,1) do grupo-controle, com $p=0,020$ (qui quadrado). Os efeitos colaterais foram mínimos e similares nos dois grupos. **Conclusões:** O extrato de *L. pacari*, como agente único, na dose e no tempo de uso estabelecidos neste ensaio, foi ineficaz para a erradicação do *H. pylori* na população analisada. Foi, porém, bem tolerado e conseguiu resolução sintomatológica significativa em grande parte dos participantes que dele fez uso. Futuros estudos poderão testá-lo, com a utilização de doses e períodos maiores, tanto em tratamento sintomatológico, como em associação com antibióticos no combate ao *H. pylori*.

1 INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do *Campilobacter pyloridis* e sua posterior identificação como *Helicobacter pylori*, muitas pesquisas e experimentos foram realizados, confirmando de maneira inequívoca sua relação causal com diversas enfermidades gástricas e duodenais. Embora permaneçam ainda por ser elucidados todos os seus mecanismos fisiopatológicos, sabe-se que o *H. pylori*, principalmente as cepas que possuem os genes vacuolizante vac-A ou o citotóxico cag-A (Ghiara 1995), (Atherton 1998), é responsável pela maioria dos processos inflamatórios e ulcerosos gástricos e duodenais. Embora muito alta até recentemente essa incidência (Kuipers 1995), vem declinando devido à terapêutica erradicadora (Xia 2001). Tanto prevalência como incidência são maiores nos países subdesenvolvidos ou em fase de desenvolvimento.

Os principais métodos de diagnóstico empregados possuem alta sensibilidade e especificidade, facilitando assim a sua identificação. Sua erradicação pode ser conseguida com a terapêutica adequada, porém aqui reside um dos principais problemas. Revisões sistemáticas e dezenas de Ensaio clínicos foram realizados, demonstrando o benefício de variadas associações terapêuticas; as mais efetivas incluem um inibidor de bomba de prótons com dois ou mais antibióticos, resultando daí um tratamento caro e com variados efeitos colaterais. Por serem caros, a efetividade dessas associações fica prejudicada, principalmente entre a população mais pobre.

Estudo realizado com uma planta de uso popular, cientificamente identificada como *Lafoensia pacari*, demonstrou que essa possui alta concentração de Ácido elágico (Solon, 2000), o qual apresenta ação antioxidante (Ramanathan 1992), ação anti-secretora gástrica (Murakami, 1991), assim como ação antibacteriana (Chung,1998). Pesquisas experimentais demonstraram a capacidade do extrato metanólico da *L. pacari* em diminuir o volume da secreção gástrica e em aumentar o pH gástrico de uma maneira mais significativa que a apresentada pela Ranitidina, usada como comparação (Tamashiro 1999). Dessa maneira, protegeu o estômago contra úlcera por etanol, estresse hipotérmico e indometacina, além de cicatrizar úlcera crônica por ácido acético com ausência de toxicidade aguda ou sub-crônica por via oral. Tamashiro levanta a possibilidade de essa ação dever-se a um aumento na

secreção de prostaglandinas e/ou uma inibição da bomba de prótons (Tamashiro 1999).

O mesmo estudo com ratos albinos Wistar e camundongos albinos Swss-Webster mostrou ainda que, na dosagem de 200mg/kg em tratamento por 30 dias, não ocorreram alterações nos parâmetros hematológicos (hemograma e plaquetas), bioquímicos (glicemia, uréia, creatinina, albumina, proteínas totais, globulina, tansaminases, fosfatase alcalina), cardiovasculares (pressão arterial) e neurológicos (sono, tempo de imobilização). Foram utilizadas doses crescentes de 200mg/kg, 500mg/kg, 1000mg/kg, 3000mg/kg e 5000mg/kg por via oral, e as primeiras alterações comportamentais gerais (diminuição da motilidade e da reação de fuga) só começaram a surgir na dose de 3000mg/kg/dia, não tendo ocorrido morte mesmo com dose de 5000mg/kg v.o, sendo a Dose Letal Mediana (DL50) de 556 ± 40 mg/kg, quando aplicada por via intraperitoneal. (Tamashiro 1999)

O objetivo deste Ensaio Clínico era verificar se esse fitoterápico poderia ser usado na erradicação do *H. pylori*, diminuindo custo e aumentando a efetividade do tratamento para a população carente.

A **Hipótese** que gerou este Ensaio Clínico é a de que a *L. pacari*, pelo fato de apresentar tanto ação anti-secretora como antibiótica, poderia ser usada na erradicação do *H. pylori*, e seria mais efetiva que o placebo na resolução da sintomatologia dispéptica.

1.1 Objetivos

1.1.1 Gerais

Testar a ação de uma planta de uso popular na erradicação do *H. pylori* e verificar se ela é mais efetiva que o placebo para alívio da sintomatologia dispéptica.

1.1.2 Específicos

- a) Estudar a eficácia da *L. pacari* na erradicação *H. pylori*;
- b) avaliar sua ação sobre a sintomatologia dispéptica;
- c) avaliar a evolução das enfermidades gástricas e duodenais, quando houver;
- d) analisar possíveis efeitos adversos do extrato metanólico da *L. pacari*.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Após quatro anos de observação, de experimentos e análises, dois pesquisadores australianos demonstraram, em 1983, que um bacilo flagelado espiralado, gram negativo, era o principal responsável pelos processos ulcerosos e inflamatórios gástricos e duodenais⁽¹⁾.

Acreditava-se, até então, que era impossível a sobrevivência de qualquer microorganismo frente ao pH do estômago. Descobriu-se que a sobrevivência dessa bactéria advinha de sua capacidade de produzir enzimas, entre elas, a urease, que, ao desdobrar a uréia em amônia e CO₂, cria um microambiente neutro que a protege do ácido gástrico⁽²⁾.

Essa bactéria foi identificada e recebeu o nome de *Campilobacter pyloridis* e é conhecida atualmente como *Helicobacter pylori*⁽³⁾.

Sabe-se hoje que a maioria dos processos patológicos gástricos e duodenais, peincipalmente as gastrites, úlceras e neoplasias, está inequivocamente associada à presença do *Helicobacter pylori*.

Muitos dos mecanismos fisiopatológicos que levam à agressão celular permanecem ainda por ser elucidados de maneira completa; fatores relacionados com a bactéria e com a resposta do hospedeiro estão provavelmente envolvidos. Da parte da bactéria, além da urease, que facilita sua adaptação e a conseqüente colonização gástrica⁽²⁾, estariam também envolvidos dois fatores de virulência: a proteína associada à citotoxicidade (CagA), codificada pelo gene associado à citotoxicidade (cagA), e a citotoxina, associada à vacuolização (VacA), codificada pelo gene citotóxico, associado à vacuolização (vacA), os quais seriam determinantes no grau de virulência da bactéria^(4,5)

Da parte do hospedeiro, induzido principalmente pela proteína citotóxica CagA, inicia-se um processo de mobilização de polimorfo nuclear, macrófagos e infiltração linfocitária, resultando numa resposta imunoinflamatória na mucosa gástrica,⁽⁶⁾ a qual seria ainda potencializada pelo aumento das Interleucinas "6" e Interleucina "8"⁽⁷⁾. Todos esses fatores, agressão citotóxica, vacuolização

citoplasmática, resposta imunoinflamatória, levariam à formação de gastrite, úlcera e, cronicamente, adenocarcinoma e linfoma.^(2,4,5,6,7)

Dizia-se, antigamente, que “*sem ácido não há úlcera*”; diz-se hoje que “*sem H. pylori não há úlcera*”. Carbajal propõe, com a junção desses dois conceitos, a ampliação da definição nosológica de úlcera, chamando-a de “*enfermidade ulcerosa péptico-bacteriana*”⁽⁸⁾. O *H. pylori* está presente em cerca de 50% da população mundial, variando de país para país na dependência de fatores socioeconômicos. A situação da população dos países do terceiro mundo é dramática. Sabe-se que, em alguns países a incidência na população chega a 90%.^(8,9)

Embora muito alta até recentemente ⁽⁹⁾, esta incidência vem declinando devido à terapêutica erradicadora ⁽¹⁰⁾.

Seu diagnóstico é facilmente realizado, podendo ser feito tanto de **forma indireta**, por *Sorologia* (Elisa), *Teste respiratório*, e pesquisa do *Antígeno nas Fezes*, quanto de **forma direta**, por meio da pesquisa da bactéria obtida por biópsia da mucosa.

O diagnóstico sorológico é utilizado principalmente em campanhas epidemiológicas, não nos dizendo, porém, se a positividade é devida à doença atual ou passada.

O Teste Respiratório, que utiliza o carbono marcado (¹³C ou ¹⁴C), é realizado, principalmente, para avaliação pós-terapêutica. Embora seja simples e rápido, sua disponibilidade é ainda reduzida no Brasil, o mesmo ocorrendo com a pesquisa do antígeno fecal (HpSA).

A pesquisa da bactéria nos testes diretos pode ser feita pela cultura bacteriana, pela coloração histológica ou outras, assim como pelo teste rápido da urease, exame que pode ser executado na sala da Endoscopia.

Todos esses exames citados possuem alta sensibilidade e alta especificidade.^(11, 12, 13)

Os esquemas terapêuticos para a erradicação do *H. pylori* utilizam, comumente, dois ou mais antibióticos. Esses são efetivos para o tratamento, porém necessitam estar combinados com um anti-secretor, o qual, ao elevar o pH gástrico, potencializa a ação dos antibióticos, assim como sua melhor dispersão no meio gástrico ^(11, 14, 15).

Evidências clínicas comprovam erradicação superior a 80% quando são utilizadas tais associações. ^(16, 17, 18,19).

Esses esquemas são, porém, caros, e a prática clínica tem demonstrado que a maioria dos pacientes atendida nos hospitais públicos tem dificuldade no uso por absoluta falta de recursos para a aquisição dos remédios, o que vem provocando diminuição na efetividade do tratamento.

Um fármaco de uso popular, barato, que pudesse ser usado em grande escala em uma estratégia de “Teste e Trate”, poderia, ao erradicar *H.pylori*, prevenir tanto a úlcera quanto o câncer gástrico ⁽²⁰⁾.

Uma planta medicinal conhecida como Mangava-Brava em Mato Grosso; Dedaleira em São Paulo; Pacari, Pacari-do-mato, Pacuri, Louro-da-serra em Santa Catarina; Dedaleira-amarela, Mangaba-Braba em Goiás; Candeia-de-cajú, Copinho, Dedal, Mangabeira-brava, Pau-de-bicho em Mato Grosso do Sul, cientificamente identificada como ***Lafoensia pacari St. Hil.***, usada popularmente na forma de infusão ou de macerado em água ou vinho da entrecasca do caule, tem tido resultados positivos na diminuição da sintomatologia dispéptica em alguns pacientes.

Em Mato Grosso, usa-se cerca de 50g da entrecasca macerada para cada litro de água, ingerindo o macerado em substituição à água, enquanto persistirem os sintomas gastrintestinais.

Estudos laboratoriais realizados com a entrecasca do caule de ***Lafoensia pacari St. Hil. MANGAVA-BRAVA*** mostraram as presenças de esteróides livres, triterpenos, saponinas e taninos pirogálicos, tendo sido isolados a saponina esteroidal 3-0-glicopiranosil e β -sitosterol e **ácido elágico**, como componentes majoritários ⁽²¹⁾.

Trabalhos na literatura mostram que o ácido elágico inibe a H⁺ K⁺ ATPase (Bomba de Prótons), reduz a secreção ácida gástrica ⁽²²⁾, bem com as lesões gástricas induzidas por estresse e tem ação bactericida sobre o *H. pylori* ⁽²³⁾, além de possuir ação antioxidante ⁽²⁴⁾ e anticarcinogênica ^(25, 26).

Estudos farmacológicos pré-clínicos, avaliando o extrato metanólico obtido a partir da entrecasca de *Lafoensia pacari* St. Hil. e utilizando ratos albinos Wistar e camundongos albinos Swss-Webster, demonstraram proteção contra úlceras por etanol, indometacina, estresse hipotérmico, além de efeitos anti-secretórios gástricos, aumento do glutathione, cura da úlcera crônica por ácido acético com ausência aparente de toxicidade aguda e subcrônica por via oral. ^(27,28) Demonstraram, também, inibição de crescimento bacteriano ⁽²⁹⁾. Em um desses estudos, realizado na Universidade Federal de Mato Grosso como tese de Mestrado, Tamashiro relatou que, na dosagem-padrão de 200mg/Kg/dia, em tratamento de 30 dias de duração, o extrato metanólico de *Lafoensia pacari* foi mais eficaz que a Ranitidina na diminuição do volume ácido basal gástrico do estômago, assim como no aumento do pH; preveniu em 100% o aparecimento de úlcera por Etanol; em 72%, as úlceras por Indometacina; em 88%, as úlceras por estresse hipotérmico e, em 80%, aquelas produzidas por ácido acético. Relatou ainda que, com esse esquema, não ocorreram alterações nos parâmetros hematológicos (hemograma e plaquetas), bioquímicos (glicemia, uréia, creatinina, albumina, proteínas totais, globulina, tansaminases, fosfatase alcalina), cardiovasculares (pressão arterial) e neurológicos (sono, tempo de imobilização). Foram utilizadas doses crescentes de 200mg/kg, 500mg/kg, 1000mg/kg, 3000mg/kg e 5000mg/kg por via oral, e as primeiras alterações comportamentais gerais (diminuição da motilidade e da reação de fuga) só começaram a surgir na dose de 3000mg/kg/dia, não tendo ocorrido morte, mesmo com doses de 5000mg/kg v.o..A Dose Letal Mediana (DL50) foi de 556±40mg/kg, quando aplicada por via intraperitoneal.⁽²⁸⁾

Neste ensaio, como parâmetro e por questão de segurança, arbitramos a dose de 1500mg/kg v.o, como a mais alta dose sem que relevantes adversos efeitos fossem observados (NOAEL i.e. do inglês No Observable Adverse Effect Level).⁽³⁰⁾ Embora os estudos laboratoriais tenham demonstrado diversas ações, não temos, até o momento, nenhum estudo, realizado com o desenho ideal, que tenha estabelecido sua efetividade terapêutica. A população brasileira vem, há anos, fazendo uso empírico

dessa planta, sem ter a segurança científica de seu benefício ou malefício. Baseado nesses fatos e para não deixar dúvidas sobre o seu uso, é que buscamos a realização deste Ensaio clínico randomizado duplo cego.

Nossa principal hipótese era que essa planta, mesmo usada como extrato bruto e agente único, poderia substituir com êxito qualquer esquema terapêutico atualmente em uso para a erradicação do *H. pylori*, em pacientes dispépticos, diminuindo custos e, conseqüentemente, aumentando a efetividade do tratamento, principalmente para a população pobre dos países do Terceiro Mundo.

3 MÉTODOS

3.1 Modelo

O modelo escolhido foi o Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego.

3.2 Local

O primeiro contato com os participantes foi feito no Serviço de Endoscopia do Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo/ EPM. A maioria dos pacientes foi selecionada da casuística que, no período compreendido entre março e julho de 2004, realizou endoscopia digestiva alta, solicitada pelo médico assistente, tanto de atendimento primário quanto especializado. Aqueles com positividade no teste rápido da urease foram contatados e convidados a participar do estudo.

3.3 Critérios de Inclusão

Paciente **dispéptico**, maior de 18 anos de idade, de qualquer sexo, **com positividade para o *H. pylori***, detectada pelo teste rápido da urease, independente da presença ou ausência de enfermidades gástrica ou duodenal benignas (gastrite, duodenite, úlcera), diagnosticadas por endoscopia digestiva alta.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes:

que, nas três semanas, anteriores ao exame tinham recebido qualquer medicação contendo antiinflamatório não esteróide, antibióticos e anti-secretores gástricos;

gastrectomizados, vagotomizados ou que apresentassem história de estenose, perfuração ou hemorragia digestiva nos dois meses que antecederam sua inclusão;

com neoplasias;

gestantes;
que não assinaram o Termo de Consentimento

Para cada paciente incluído era preenchida uma ficha de registro (Anexo 1), e cada um recebia uma ficha de auto avaliação (Anexo 2) para registro diário de qualquer sinal ou sintoma que surgisse no período do uso da medicação.

3.5 Procedimentos

3.5.1 Mascaramento e Randomização

A farmácia preparou tanto as cápsulas contendo extrato de *L. pacari* quanto cápsulas idênticas contendo placebo, que foram acondicionadas também em frascos idênticos.

Os frascos que continham as cápsulas com o extrato foram “marcados” com etiquetas em branco neles coladas.

Durante o processo de randomização dos frascos, números seqüenciais de 001 a 130 foram escritos com a mesma caligrafia, ora nas etiquetas previamente coladas (frascos com extrato), ora em etiquetas iguais, que eram coladas nos frascos com placebo, na dependência da randomização gerada por computador.

Concomitantemente com a randomização, foi elaborada a lista com os números correspondentes aos frascos – extrato/placebo, que ficou arquivada em quatro diferentes locais, para ser “aberta” no final do estudo.

Posteriormente, 130 (cento e trinta) cartões iguais foram numerados de 001 a 130 e colocados, um em cada um dos 130 (cento e trinta) envelopes pardos iguais, que foram lacrados e acondicionados no mesmo continente onde estavam os frascos.

Depois de o paciente ser selecionado pelos critérios de inclusão e assinar o Termo de Consentimento (Anexo 4), o médico atendente pegava um dos envelopes lacrados e nele escrevia o nome do paciente e só depois abria o envelope, tirando a ficha com o número correspondente ao frasco a ser entregue ao paciente, conforme o

Protocolo para Acompanhamento (Anexo 6) e do Procedimento para o atendimento Médico (Anexo 5).

3.5.2 Formação dos Grupos

Intensionava-se, após a conclusão do processo de inclusão, formar dois grupos:

Grupo A – **Extrato/Intervenção**

Grupo B – **Placebo/Controle**

3.5.3 Material Botânico

Todo o trabalho inicial para obtenção do extrato e confecção das cápsulas foi elaborado nos laboratórios de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, conforme o anexo 7.

3.5.4 Cálculo da dose

Baseada no “factor” para roedores (1/10), na dose NOAEL, no peso médio do adulto, além de um fator de segurança de 1/10, temos que, Dose (1/10 x NOAEL x 70 x 1/10 ou 1/10 x 1500 x 70 x 1/10) =1050mg/dia⁽³¹⁾

3.5.5 Forma de Administração e Posologia

Grupo A

Foi submetido ao seguinte tratamento:

Cápsulas com 500mg do pó, obtido após secagem, do extrato metanólico a 20% de *L. pacari* duas vezes ao dia, por via oral, nos horários matinal e noturno.

Grupo B

Foi submetido ao seguinte tratamento:

Cápsulas com 500mg de material inerte (placebo) duas vezes ao dia, por via oral, nos horários matinal e noturno.

3.5.6 Duração do Tratamento

Tanto o Grupo Intervenção quanto o Grupo Controle receberam a medicação durante 14 dias.

3.6 Seguimento e Avaliação

3.6.1 Monitoramento:

Para avaliar a ocorrência de algum efeito sistêmico causado pelas intervenções, os pacientes foram submetidos, no início e no final do uso das mesmas, aos seguintes exames laboratoriais: hemograma com plaquetas, fosfatase alcalina, TGO, TGP, uréia, creatinina, colesterol total e frações.

3.6.2 Acompanhamento:

3.6.2.1 Primeira avaliação

Os pacientes foram avaliados imediatamente após o término do tratamento de 14 dias. Essa 1ª avaliação constou da análise da Ficha Individual de Auto-Avaliação (Anexo 2) para avaliação dos efeitos adversos e entrevista com preenchimento do Questionário de avaliação sintomatológica.(Anexo3). Os dois desfechos foram assim definidos:

Sintomatologia dispéptica ou “Dispepsia” foi definida como dor epigástrica e/ou desconforto originado no trato intestinal superior, que inclui ainda alguns dos seguintes sintomas: distensão epigástrica, digestão lenta, saciedade precoce, náusea, vômito e eructação⁽³²⁾, além de refluxo gastroesofágico e azia.

Efeitos adversos. Foram avaliados (Anexo 2) os seguintes sinais e/ou sintomas quando surgidos durante o período do tratamento:

Vômito

Definido como a eliminação brusca do conteúdo gástrico pela boca, precedido de espasmos das musculaturas torácica e diafragmática, podendo ocorrer com ou sem náuseas prévias.

Alteração do trânsito intestinal

Definido como diarreia, na ocorrência de aumento da frequência das evacuações, com fezes de consistência diminuída, ou como obstipação, na ocorrência do contrário, isto é, diminuição da frequência das evacuações, com fezes de consistência aumentadas.

Meteorismo

Definido como aumento da quantidade de gases na luz intestinal provocando distensão abdominal com dor, timpanismo e flatulência.

Dor abdominal de qualquer localização.

Prurido – localizado e/ou generalizado pelo corpo, principalmente se acompanhado de eritema

Eritema – manchas, vermelhas ou não, com ou sem placas ou nódulos isolados, ou generalizadas.

Nesse dia, foram repetidos os exames laboratoriais de monitoramento, analisados à medida que os resultados eram fornecidos pelo laboratório.

3.6.2.2 Segunda Avaliação

A segunda avaliação ocorreu ao final de oito semanas do término do tratamento, quando foi realizado seguimento clínico e nova endoscopia digestiva alta para verificação macroscópica das mucosas esofágica, gástrica e duodenal e análise dos processos patológicos previamente existentes. Foram retirados quatro fragmentos do antro e quatro fragmentos do corpo gástrico para pesquisa do *H. pylori* pelo teste rápido da uréase, assim como pelo exame histopatológico.

3.6.3 Eventos analisados duas semanas do término do tratamento

3.6.3.1 Primários:

3.6.3.1.1 Avaliação da sintomatologia dispéptica: Definida como “melhora” e como “alívio completo” ou ausência total dos sintomas.

3.6.3.1.1.1 Medida do desfecho:

Essa avaliação foi baseada no questionário “Overall Treatment Evaluation-OTE”^(33,34), em que cada paciente com dispepsia prévia, após a medicação, qualificava sua sintomatologia como “melhor”, “sem mudança” ou “pior.” Depois disso, pediu-se a todo paciente classificado como “melhor” que pontuasse sua melhora em uma escala hierárquica de zero a dez, (Anexo 3) onde zero era pior desfecho (sem melhora) e dez o melhor desfecho (resolução). Estabeleceu-se o ponto de corte em 8 e, assim, só paciente com escore de oito ou mais, era considerado como melhora e analisado. A outra análise foi estabelecida para eliminar a subjetividade de “melhora” e, com mais rigor, dicotomizou-se o evento em presente ou ausente. Analisaram-se apenas aqueles pacientes com “alívio completo” de sintomas, isto é, aqueles que tiveram “resolução” da sintomatologia.⁽³⁵⁾

3.6.3.2.Secundários

3.6.3.2.1.Avaliação de efeitos adversos

Com base na ficha de “Auto Avaliação”, verificou-se o aparecimento ou não (**Presente ou Ausente**) de sintomatologia previamente inexistente.⁽³⁶⁾

3.6.4 Eventos analisados ao final de oito semanas do término do tratamento

3.6.4.1 Eventos primários

3.6.4.1.1 Erradicação do *H. pylori*.

Aqui definido como ausência da bactéria nos fragmentos da mucosa, detectada tanto pelo teste rápido da urease como pelo exame histopatológico.

3.6.4.1.2 Medida do desfecho:

Foi analisado como erradicação (urease e histologia negativos) ou não erradicação (urease ou histologia positivos)

3.6.4.2. Eventos secundários

3.6.4.2.1 Avaliação de enfermidades pré-existentes.

3.6.4.2.1.1 Evolução endoscópica das úlceras e dos processos inflamatórios (esofagite, gastrite e duodenite) pré-existentes, ou seja, “cura” ou “não cura” da enfermidade, segundo critério do endoscopista.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.1 Tamanho da Amostra

Assumindo um erro α de 0,05, o intervalo de confiança de 95%, e poder estatístico de 95%, calculou-se em quarenta e oito participantes em cada grupo, (n=96) o número necessário para detectar uma proporção de 40% de redução de infecção e alívio completo de sintomas a favor da intervenção e de apenas 10 % a favor do controle, isto é, uma diferença de 30% entre os dois grupos.

Para obtenção desse resultado, utilizou-se a fórmula adaptada por Kim e Mets⁽³⁷⁾

$$n = \theta [P_t(1-P_t) + P_c(1-P_c)] / [(P_t - P_c)^2]$$

onde θ é a constante referente à probabilidade de ocorrência de erro tipos I e II, sendo de valor igual a 13, quando α e β forem de valor igual a 0,05 e 0,05, respectivamente. P_t e P_c são as proporções consideradas para cada grupo, 0,40 e 0,10 respectivamente. Para compensar perdas, optou-se por adotar uma amostra com 100 pacientes.

4.2 Cálculos Estatísticos

Em todos os desfechos, foram analisados os dados relativos a todos os pacientes randomizados, incluindo nesta análise aqueles que não permaneceram no estudo até seu final com a avaliação das possíveis interferências dessas perdas nos resultados (Análise por intenção de tratar).

Foram calculadas tanto a proporção de sucesso (desfechos favoráveis) no grupo intervenção quanto a proporção de sucesso no grupo controle. Diferenças nessas proporções foram analisadas pelo teste do qui quadrado de associação⁽³⁸⁾ e calculado o valor de p. Neste estudo, toda associação ou diferença em que o p foi menor que 0,05 ($p < 0,05$) foi considerada estatisticamente significativa⁽³⁹⁾. Como as variáveis do estudo foram todas dicotômicas, aquelas associações estatisticamente significantes foram também avaliadas pelo Risco Relativo (RR), ou razão de risco, que corresponde à divisão do risco do grupo- intervenção pelo risco do grupo-controle, pela Diferença de Risco (RD), que corresponde à subtração de um risco pelo outro. Calculou-se, também, o Número Necessário para Tratar (NNT) com base na seguinte fórmula: $NNT = 1/RD$.⁽⁴⁰⁾

Média e Desvio-Padrão foram calculados para avaliação dos resultados dos exames de monitoramento (eritrócitos, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, colesterol, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, creatinina e uréia). Compararam-se as variáveis do grupo-intervenção com as correspondentes variáveis do grupo-controle, com base nos exames pré-tratamentos, para medir a validade dos grupos. As mesmas comparações entre os dois grupos foram também realizadas com base nos resultados dos exames pós-tratamentos. Por fim, compararam-se as 10 variáveis observadas no grupo intervenção antes e depois do tratamento, com o propósito de investigar se houve alguma alteração nos parâmetros analisados.

Antes das comparações referidas, realizou-se o Teste de *Kolmogorov-Smirnov (One-Sample)* a fim de se definir o teste estatístico mais adequado à situação.

Adotou-se o Teste- T de amostra independente (Independent Samples T-Test) sempre que a variável escalar envolvida na comparação entre o grupo-intervenção e o grupo-controle apresentou distribuição aproximadamente normal; quando não foi esse o caso, adotou-se o Teste –U de Mann-Whitney

Sempre que a diferença entre os momentos (pré-tratamento e pós-tratamento) apresentou distribuição aproximadamente normal, adotou-se o Teste T de amostra pareada (Paired Samples T-Test); quando não foi esse o caso, adotou-se o Teste W Wilcoxon Rank. Em todas as análises de associação, foi calculado o valor de p, e, neste estudo, toda associação ou diferença em que $p < 0,05$ foi considerada estatisticamente significativa.

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais dos pacientes pré-tratamento

Foram incluídos 100 participantes, cujos dados pessoais, características demográficas e história clínica foram colhidos em entrevista direta. Aqueles que preenchem os critérios de inclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram incluídos e alocados aleatoriamente em um dos grupos de tratamento.

As características iniciais dos pacientes incluídos e sua distribuição pelos dois grupos encontram-se representadas na Tabela 1

Dos 100 pacientes incluídos, 64 eram do sexo feminino e 36, do sexo masculino. As idades variaram de 18 a 79 anos, com média (DP) de 47 (15,6) anos. No grupo A (intervenção) foram alocados 55 participantes e, no grupo B (controle), 45 participantes. Em ambos os grupos, predominaram as mulheres.

Processos inflamatórios do tubo digestivo alto, tais como esofagites, gastrites e duodenites, foram as enfermidades prevalentes entre os pacientes do estudo (78%). A distribuição desses processos, assim como das doenças ulcerosas de duodeno (n=17) ou de estômago (n=4), foi homogênea entre os grupos, o mesmo ocorrendo com a sintomatologia dispéptica, presente em 97 (97%) participantes.

A disposição dos pacientes randomizados e o cronograma de seguimento dos mesmos ao longo do tempo que durou o protocolo encontram-se caracterizados no Fluxograma abaixo.

No Grupo A (Intervenção), três participantes saíram antes da primeira avaliação: um, por não aderência; outro, por abandono e o 3º foi retirado devido a reação alérgica. Nesse mesmo grupo, dois pacientes não retornaram para a última endoscopia, ambos alegando melhora da sintomatologia; outros dois foram retirados por terem sido medicados com terapêutica erradicadora pelo médico assistente.

No Grupo B (Controle), um participante não compareceu para a última avaliação.

Os cálculos estatísticos realizados levaram em conta todos os participantes randomizados nos dois grupos (ITT).

5.1.1 Fluxograma de alocação e seguimento dos participantes do estudo

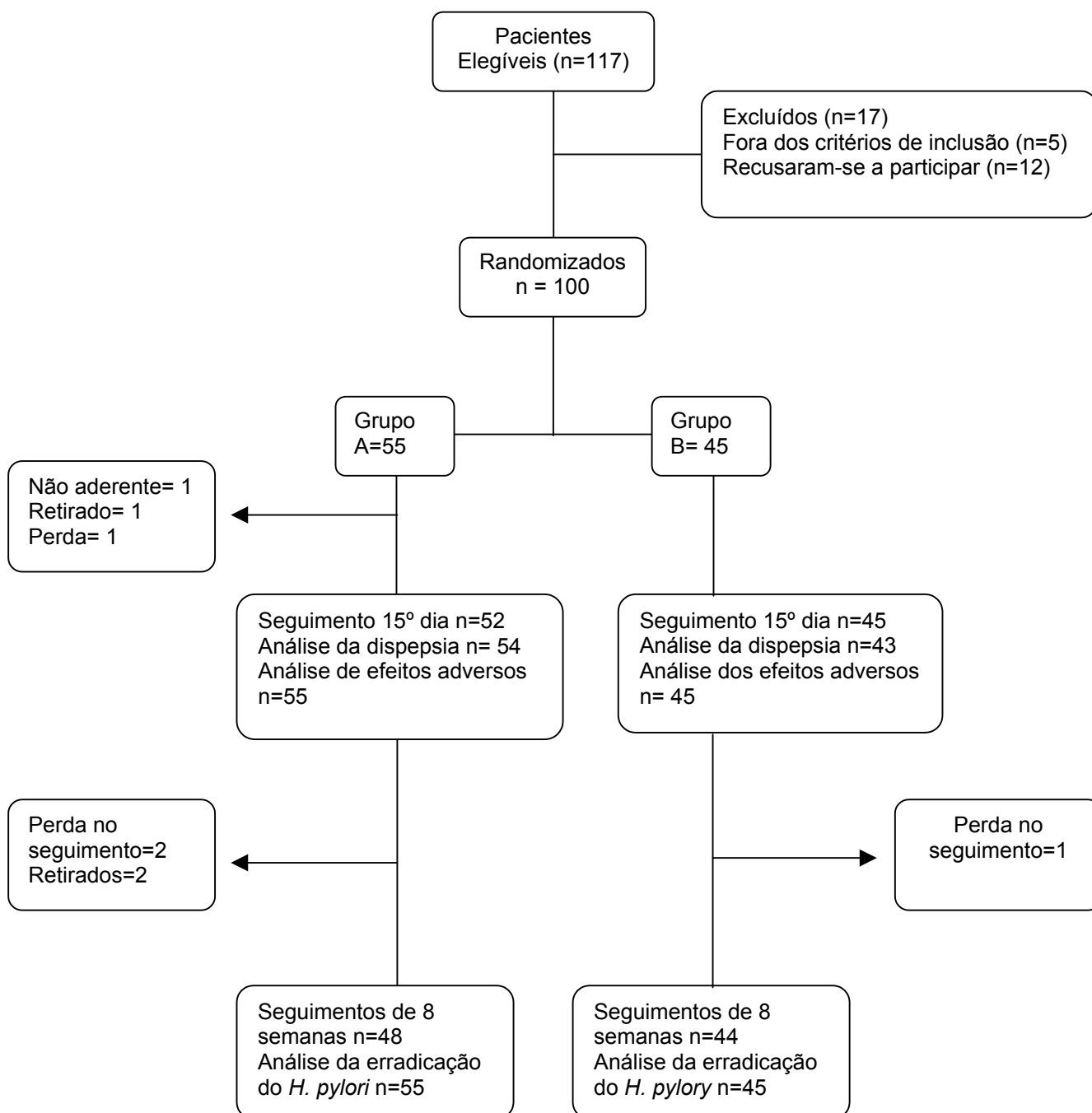


Tabela 1 – Características demográficas e clínicas no pré-tratamento dos 100 pacientes incluídos no ensaio terapêutico do extrato de *Lafoensia pacari St. Hil.* (Mangava Brava) na erradicação do *Helicobacter pylori*

Características		Grupo A (n=55)	Grupo B (n=45)	P
<u>Gênero</u> n (%)	<i>Masculino</i>	22 (40,0)	14 (31,1)	0,47
	<i>Feminino</i>	33 (60,0)	31 (68,9)	
<u>Idade</u> Média (variação)		49,1 (21,0-79,0)	43,7 (18,0-76,0)	
<u>Enfermidades pré-existent</u> n (%)	• <i>Úlcera duodenal</i>	10 (18,2)	7 (15,6)	0,90
	• <i>Úlcera gástrica</i>	2 (3,6)	2 (4,4)	1*
	• <i>PIEGD</i>	42 (73,4)	36 (80,0)	0,98
	• <i>Qualquer enfermidade</i>	54 (98,2)	45 (100,0)	1
<u>Endoscopia digestiva alta</u> n (%)	<i>Normal</i>	9 (16,4)	9 (20,0)	0,83
	<i>Alterada</i>	46 (83,6)	36 (80,0)	
<u>Queixas dispépticas referidas</u> n (%)	<i>Presentes</i>	54 (98,2)	43 (95,6)	0,58*
	<i>Ausentes</i>	1 (1,8)	2 (4,4)	

PIEGD: processo inflamatório esôfagogastroduodenal

*Teste de Fisher

5.2 Análise do efeito do tratamento sobre os principais desfechos analisados

Os principais resultados do efeito do extrato metanólico de *L. pacari* sobre os desfechos analisados estão consolidados na Tabela 2.

5.2.1. Efeito do tratamento sobre os eventos primários

5.2.1.1 Teste da urease e exame histológico negativos para *H.pylori*

O principal evento analisado no estudo, que foi a erradicação do *H. pylori*, definida pela negatificação dos dois testes microbiológicos realizados com nova endoscopia oito semanas (mínimo de 72 e máximo de 109 dias, com média de 79,3 e DP de 5,2) após o fim da medicação (teste rápido da urease e exame histológico da mucosa), só foi observado em um participante do estudo, no Grupo B (controle). Por essa razão, nenhuma análise de efeito terapêutico para esse desfecho foi realizada.

5.2.1.2 Sintomatologia Dispéptica:

Dos 100 participantes, 97 (97%) apresentavam queixas dispépticas, com a seguinte distribuição pelos grupos: Grupo A, com 54 e Grupo B, com 43.

Como esse é um evento extremamente subjetivo optou-se por analisá-lo por meio de duas estratégias com o intuito de diminuir o viés.

Na primeira estratégia (melhora da dispepsia), utilizou-se a escala de avaliação de zero a dez, tendo o número oito como ponto de corte, isto é, só pacientes com avaliação de melhora igual ou superior a oito foram considerados.

5.2.1.2.1 Melhora da Dispepsia:

Ocorreu em 61 pacientes, sendo 40 do grupo A e 21, do grupo B

A proporção de melhora no grupo A (40/54), foi de 74% (IC 95%: 62,4- 85,8). No grupo B (21/43), foi de 48% (IC 95%: 33,9- 63,8).

O cálculo do qui quadrado em relação às proporções mostrou um p de 0,007, significância estatística que reforça a significância clínica dos benefícios sintomatológicos do extrato.

	Dispepsia-Melhora	
	SIM	NÃO
INTERVENÇÃO	40	14
PLACEBO	21	22

O Risco Relativo (RR) foi de 1,54 com Diferença de Risco (DR) de 0,26 e Número Necessário para Tratar (NNT) de 3,8.

A segunda estratégia avaliou apenas os pacientes nos quais a sintomatologia havia desaparecido, isto é, pacientes completamente assintomáticos.

5.2.1.2.2 Alívio Completo:

Desaparecimento da sintomatologia ocorreu em 32 pacientes, sendo 23 do Grupo A (Intervenção) nove do Grupo B (Controle).

A proporção de alívio completo no grupo A (23/54) foi de 42,5% (IC 95%: 29,4 - 55,8). No grupo B, essa proporção (9/43) foi de 21% (IC 95%: 8,8 – 33,1).

O cálculo do qui quadrado em relação às proporções mostrou um p de 0,020, havendo significância clínica e estatística dos efeitos observados.

	Dispepsia-Alívio completo	
	SIM	NÃO
INTERVENÇÃO	23	31
PLACEBO	9	34

O Risco Relativo (RR) em relação a esse desfecho foi = 2.03

A Diferença de Risco (DR) = 0,2166

Número necessário para tratar (NNT)= 4,6

5.2.2 Eventos Secundários:

Dois eventos foram avaliados

5.2.2.1 Efeito do tratamento nas “Enfermidades Preexistentes”

Aqui se incluíram as úlceras gástricas e duodenais e as esofagites, gastrites e duodenites, essas últimas nominadas de “processos inflamatórios”. A soma total dos processos inflamatórios com as úlceras, com e sem justaposição, resultou em 99 enfermidades, assim distribuídas pelos grupos: Grupo A, com 54 (98%) e Grupo B, com 45 (100%).

A endoscopia realizada oito semanas após o término da medicação revelou **Cura Endoscópica**, isto é, resolução da enfermidade preexistente com normalidade à endoscopia, em 21 pacientes, sendo nove do grupo A e 12, do grupo B.

A proporção de cura no grupo A (intervenção) foi (9/54) 16,6% (IC 95%: 6,7 a 26,6) e no grupo B (controle), foi (12/45) de 26,6%. (IC 95%: 13,7 a 39,6).

O qui quadrado calculado em relação às proporções mostrou um p de 0,225 sugerindo a casualidade dos efeitos representados pelos números encontrados

5.2.2.2 Avaliação dos Efeitos Adversos:

Treze participantes do grupo A (intervenção) e sete do grupo B (controle), relataram pelo menos um efeito adverso. Náusea, vômito e dor abdominal foram os mais comuns. Um paciente do grupo intervenção teve necessidade de interromper a medicação devido ao aparecimento de “rash” cutâneo.

Os efeitos adversos relatados foram: **obstipação**, em dois participantes (um em cada grupo); **náuseas**, em oito (quatro em cada grupo); **dor abdominal**, em quatro (um do grupo A e três do B); **vômitos**, em cinco (dois do grupo A e três do B); **cefaléia**, em dois do grupo B; **sudorese**, em um paciente do grupo A e **reação alérgica**, em um paciente do grupo A.

A soma total de “Qualquer Efeito Adverso” foi de 20 pacientes, com a seguinte distribuição: Grupo A (Intervenção), com 13 e grupo B (Controle), com sete.

A proporção de qualquer efeito adverso no grupo intervenção foi (13/55) de 23,6% (IC 95%: 12,4 – 34,9).

No grupo-controle, essa proporção (7/45) foi de 15,5% (IC 95%: 4,9 a 26,1). O cálculo do qui quadrado resultou em p de 0,314

Tabela 2 – Efeito do extrato de *Lafoensia pacari* St. Hil. (Mangava Brava) sobre a erradicação do *Helicobacter pylori*, sintomatologia dispéptica, cura endoscópica de doenças esofagogastroduodenais preexistentes e incidência de efeitos adversos.

DESFECHOS ANALISADOS		Grupo A n % (IC95%)	Grupo B n % (IC95%)	p	RR (NNT)
<u>Erradicação do <i>H.pylori</i></u> Grupo A (n=55) Grupo B (n=45)	<i>Urease e histologia negativas</i>	0 0,0	1 2,2 (0,0; 0,1)	NA	
	<i>Histologia negativa</i>	3 0,5 (0,0; 11,4)	1 0,2 (0,0; 6,5)	0,39*	
	<i>Urease negativa</i>	10 18,0 (7,9; 28,3)	15 33,0 (19,5; 47,1)	0,08	
<u>Sintomatologia dispéptica</u> Grupo A (n=54) Grupo B (n=43)	<i>Melhora da dispepsia</i>	40 74,0 (62,4; 85,8)	21 48,0 (33,9; 63,8)	0,007	1,56 (3,83)
	<i>Alívio completo da dispepsia</i>	23 42,5 (29,4; 55,8)	9 21,0 (8,8; 33,1)	0,020	2,03 (4,6)
<u>Cura endoscópica das lesões preexistentes</u> Grupo A (n=54) Grupo B (n=45)	• <i>Desaparecimento da lesão</i>	9 16,6 (6,7; 26,6)	12 26,6 (13,7; 39,6)	0,23	
<u>Efeitos adversos incidentes</u> Grupo A (n=55) Grupo B (n=45)	<i>Qualquer efeito adverso</i>	13 23,0 (12,4; 34,9)	7 15,5 (4,9; 26,1)	0,314	

*: Teste exato de Fisher

NA: Não analisado

5.2.3 Outros Resultados:

5.2.3.1 Apenas o teste da urease negativo para *H.pylori*

Dez pacientes do grupo A (intervenção) apresentaram negatização no teste da urease para *H.pylori* após o tratamento. A proporção (IC 95%) de resultados negativos nesse grupo foi de 18,0% (7,9; 28,3).

No grupo B, a negatificação do teste da urease ocorreu em 15, proporção(IC 95%) de 33,0% (19,5%-47,1%) pacientes.

A diferença de efeito terapêutico observada entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p= 0,081$).

5.2.3.2 Apenas a histologia negativa para *H.pylori*

Presente em três pacientes do grupo A. Proporção de 5% (IC 95%: 0,0-11,4).e, no B, apenas um paciente apresentou negatificação, proporção de 2% (IC 95%: 0,0-6,5).

Como 50% de FC foi menor que cinco, realizou-se, nesse caso, o teste de Fisher, que revelou um p de 0,388 que sugere a casualidade dos números encontrados.

5.2.3.3 Melhora Endoscópica com Melhora Dispéptica:

Ocorreu em 12 pacientes sendo sete do Grupo A e cinco do B

Relação grupo A: $7/55 = 12,5\%$

Relação grupo B: $5/45 = 11\%$

5.2.3.4 Melhora Endoscópica, Dispéptica e Negatificação da Urease

Ocorreu em sete pacientes, sendo dois do Grupo A e cinco, do Grupo B.

Relação grupo A: $2/55= 3\%$

Relação grupo B: $5/45 = 11\%$

5.2.4 Resultado do Monitoramento

Os exames de monitoramento, utilizando parâmetros hematológicos, renais, hepáticos e colesterol total, não mostraram qualquer alteração que pudesse ser atribuída ao uso das intervenções.

As comparações entre os grupos Intervenção e Controle, antes e depois do uso das medicações, encontram-se consolidadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparações dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e colesterol total entre os grupos intervenção e controle, antes e depois das medicações

	Grupo Intervenção (I)	Grupo Controle (C)	Valor de p (IC)
<i>Eritrócito</i>	Média pré-medicação=4,835 DP=0,462	Média pré-medicação=4,695 DP=0,491	p=0,165 (-0,33 a 0,06)
	Média pós-medicação= 4,788 DP=0,462	Média pós-medicação=4,626 DP=0,447	p=0,093 (-0,35 a - 0,03)
<i>Hemoglobina</i>	Média pré =13,892 DP=1,468	Média pré=13,681 DP=1,437	p=0,493 (- 0,32 a 0,39)
	Média pós=13,771 DP=1,577	Média pós=13,472 DP=1,437	p=0,339 (- 0,92 a 0,32)
<i>Leucócito</i>	Média pré=7314,58 DP=2053,02	Média pré=6773,17 DP=1990,6	p=0,212 (- 1397,16 a 314,33)
	Média pós=7035,42 DP=2149,76	Média pós=6663,4 DP=2030,36	p=0,406 (-1257,82 a 513,82)
<i>Plaqueta</i>	Média pré=246,42 DP+55,37	Média pré=260,16 DP=47,54	p=0,210 (-7,87 a 35,37)
	Média pós=250,90 DP+77,22	Média pós=268,47 DP+53,17	p=0,215 (-10,36 a 45,50)
<i>Creatinina</i>	Média pré=1,121 DP=0,245	Média pré=1,058 DP=0,224	p=0,208 (-0,16 a 0,03)
	Média pós=1,142 DP=0,254	Média pós=1,095 DP=0,221	p=0,359 (-0,15 a 0,05)
<i>Uréia</i>	Média pré=31,82 DP=10,79	Média pré=27,00 DP=5,55	p=0,007 (-8,27 a -1,37) I > C
	Média pós=34,14 DP=12,76	Média pós=31,12 DP=11,61	p=0,237 (-8,06 a 2,02)
<i>Colesterol</i>	Média pré=189,32 DP=40,62	Média pré=189,58 DP=44,10	p=0,976 (-17,20 a 17,72)
	Média pós=185,08 DP=42,01	Média pós=186,95 DP=42,01	p=0,840 (-16,51 a 20,26)
<i>Fosf.Alcalina</i>	Média pré=122,92 DP=38,70	Média pré=103,63 DP=28,26	p=0,008 (-33,50 a -5,08) I > C
	Média pós=123,53 DP=37,03	Média pós=102,42 DP=28,74	p=0,003 (-34,99 a -7,24) I > C
<i>TGP</i>	Média pré=26,69 DP=15,79	Média pré=28,07 DP=17,86	p=0,725 (-5,48 a 8,24)
	Média pós=27,31 DP=15,47	Média pós=28,16 DP=19,98	p=0,762 (-6,37 a 8,08)
<i>TGO</i>	Média pré=24,68 DP= 8,80	Média pré=27,70 DP=13,87	p=0,127 (-1,73 a 7,76)
	Média pós=25,45 DP=10,27	Média pós=27,98 DP=16,07	p=0,255 (-2,99 a 8,04)

Ao analisar-se exclusivamente o grupo-intervenção, antes e depois do uso do extrato metanólico de *L. pacari*, também não foram verificadas quaisquer alterações que pudessem ser atribuídas a seu uso.

Essas comparações encontram-se consolidadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Comparações dos parâmetros hematológicos, renais, hepáticos e colesterol total do Grupo-Intervenção, antes e depois do uso do extrato metanólico de *L. pacari*.

Intervenção antes e depois	Média da Diferença	Desvio-Padrão da Diferença	Intervalo de Confiança	Valor de p
<i>Eritrócito</i>	-0,047	0,285	-0,13 a 0,03	0,250
<i>Hemoglobina</i>	-0,121	0,745	-0,34 a 0,09	0,267
<i>Leucócito</i>	-279,17	164,3	-755,76 a 197,43	0,245
<i>Plaqueta</i>	4,48	50,68	-10,24 a 19,19	0,543
<i>Creatinina</i>	0,02	0,153	-0,02 a 0,06	0,350
<i>Uréia</i>	-2,31	11,43	-0,90 a 5,53	0,155
<i>Colesterol</i>	4,24	25,78	-11,57 a 3,09	0,250
<i>Fosf. Alcalina</i>	0,61	18,54	-4,71 a 5,94	0,818
<i>TGP</i>	0,62	10,12	-2,20 a 3,43	0,663
<i>TGO</i>	0,76	6,49	-1,06 a 2,59	0,404

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo não demonstraram a esperada ação antibacteriana do extrato da *L. pacari*. O processo infeccioso manteve-se na mesma proporção, tanto no grupo que fez uso do extrato como no grupo controle (placebo). Em apenas um participante (grupo controle) ocorreu a negativação concomitante da urease e da histologia. Ao analisar os resultados apenas da urease, e tendo a histologia como padrão de comparação, percebeu-se que a proporção de falsos negativos chegou a 25%. Como nossa análise partiu apenas da positividade para a urease, isto é, não tínhamos previamente resultados histológicos, os dados obtidos de quatro participantes com histologia negativa poderiam significar que esses foram incluídos com falsos testes positivos para a urease.

Ao compararmos nosso estudo com todos aqueles que também testaram o uso de outras plantas, verificamos que os resultados são iguais, isto é, nenhum estudo conseguiu erradicação do *H. pylori*. O trabalho de Nir et al ⁽⁴¹⁾ ao analisar o efeito de 40mg do extrato de canela (*Cinnamomum verum*) duas vezes ao dia, durante duas semanas (n=15), em comparação com placebo (n=8), não mostrou diferença entre os valores do teste respiratório pré e pós-tratamento.

Graham et al ⁽⁴²⁾ comparam, em estudo cruzado, o uso de alho fresco (dez dentes), e pimenta (capsaicin) (seis pimentas), subsalicilato de bismuto ou placebo em 12 pacientes *H. pylori* positivo e também não conseguiram erradicação.

Aydin et al ⁽⁴³⁾, testaram cápsulas contendo 275 mg de óleo de alho em um grupo de dez pacientes e compararam os resultados com os da associação das cápsulas de óleo de alho com omeprazol em outro grupo de dez pacientes durante duas semanas. Os pacientes foram examinados endoscopicamente um mês depois, com realização do teste rápido da urease e do exame histopatológico e todos mantiveram positividade para o *H. pylori*.

Trabalho semelhante foi realizado por McNuty et al ⁽⁴⁴⁾ utilizando o mesmo óleo de alho em cápsulas de 4mg por duas semanas e também com resultados negativos quanto à erradicação.

Higuchi⁽⁴⁵⁾ et al obtiveram resultados positivos, com erradicação de 80% quando associaram o extrato de goshuyu (*Evodia rutaecarpa, rutaceae*) com 40mg de omeprazol e 1500mg de amoxicilina, e compararam com a associação de 40mg de omeprazol com 1500mg de amoxicilina, que erradicou apenas 60%.

Da mesma forma, a análise do efeito anti-secretor do extrato metanólico de *L. pacari*, também não comprovou uma ação sobre os processos inflamatórios e/ou ulcerosos da mucosa digestiva alta. Essa análise foi realizada dois meses após o fim da intervenção, durante a segunda endoscopia, cujos dados para análise foram retirados dos laudos endoscópicos. Embora os endoscopistas não tivessem conhecimento dos procedimentos da pesquisa (“cegos”), esses dados estão sujeitos à subjetiva percepção, de normalidade ou não, de cada endoscopista, mas, independentemente de não ter sido feita uma análise dessa percepção intra e inter observadores, os resultados foram semelhantes nos dois grupos.

Sabe-se que a maioria desses processos inflamatórios e/ou ulcerosos está associada à presença do *H. pylori* e, portanto, a ocorrência desse evento dependia fortemente da ocorrência prévia da erradicação dessa bactéria.

Porem, apesar de não ter apresentado resultados positivos nos desfechos, antibacteriano e antiinflamatório, analisados após oito semanas do final do tratamento, ficou claramente demonstrada, no presente estudo, a ação benéfica sobre a sintomatologia dispéptica. Apenas três dos pacientes encaminhados para a realização da endoscopia não apresentavam quadro dispéptico; todos os 97 restantes o foram exatamente para investigação da causa do processo dispéptico. Dos oito pacientes que não completaram o protocolo, só três não realizaram essa primeira avaliação no 15º dia, portanto, 94 pacientes foram submetidos a essa avaliação imediata após o uso da medicação, aumentando ainda mais o poder da análise.

Por não se ter no Brasil uma escala validada para medir severidade e/ou grau de sintomatologia dispéptica, utilizou-se uma abordagem comumente utilizada em outros estudos que analisa, além de um subjetivo escore sintomatológico, um rigoroso ponto de corte definido com “alívio completo do sintoma” no final do tratamento.^(34,35) Secundariamente, foi utilizada uma outra abordagem desenvolvida na Universidade de

MacMaster (OTE),⁽³³⁾ na qual o paciente qualifica sua sintomatologia como “melhor”, “sem mudanças” ou “pior”. A partir daí, analisaram-se os casos classificados como melhoras usando uma escala em que o paciente pontuava sua sintomatologia de zero a dez, sendo o zero “pouca melhora” e dez, “sem sintomas” ou “resolução”. Estabeleceu-se o oito como nosso ponto de corte e só foram considerados como resultados positivos aqueles pacientes com escore de oito ou mais. O resultado foi francamente favorável aos participantes incluídos no grupo do extrato metanólico de *L. pacari*, com uma proporção de 74% e 48% para o extrato e o placebo, respectivamente.

Claro que qualquer medida de um desfecho subjetivo está mais propensa a viés que em qualquer outro desfecho. Qual a diferença entre uma melhora de seis e de oito pontos na escala? A resolução da sintomatologia em muitos pacientes poderia estar associada à conscientização de que seu exame não mostrou “nada sério”, isto é, ele não teria mais que se preocupar com a possibilidade de “estar com câncer” ou outra “doença grave”. Por outro lado, a falta de uma escala validada aumenta ainda mais a possibilidade de viés. Por esses motivos, foi que se avaliou também, no presente estudo, o desfecho de forma categórica: presente ou ausente. Assim, só pacientes que, no final do uso da medicação se apresentassem assintomáticos, foram considerados como desfecho positivo⁽³⁵⁾, mesmo assim, foi possível observar maior redução da sintomatologia no grupo experimental.

Muito provavelmente essa diminuição da sintomatologia dispéptica seja resultado da ação, já confirmada por Tamashiro⁽²⁸⁾, de elevação do pH gástrico após uso do extrato metanólico da *L. pacari*. Além disso, nos pacientes *H. pylori* positivos ocorreria uma desregulação na secreção ácida, sendo esses pacientes mais propensos a ser beneficiados com terapêutica anti-secretora do que aqueles com *H. pylori* negativo⁽⁴⁶⁾. Nossos resultados são, porém, coincidentes com alguns trabalhos que analisaram os bloqueadores de bomba na dispepsia funcional em tratamento de duas semanas. O estudo levado a efeito por Bolling-Sternevald⁽³⁵⁾, usando 20mg de omeprazol duas vezes ao dia, comparado com placebo e analisando-se “ausência de sintomas” no último dia (baseado em entrevista do investigador) apresentou proporção de 34,5% e 13,1%, respectivamente ($p=0,002$). O mesmo estudo, ao analisar “melhora” da sintomatologia, encontrou 54,4% e 32,9%, respectivamente, para o omeprazol e

placebo⁽³⁵⁾. The Scandinavian PILOT Study, analisado por Talley⁽⁴⁷⁾, no qual foi usada a dose de 20mg duas vezes ao dia, mostrou também taxa de resolução de 32% e 14%, respectivamente. O trabalho de Meineche-Schmidt conseguiu taxas mais elevadas, usando a mesma dosagem de omeprazol uma vez ao dia, quando comparado com placebo, de 65% e 35%, respectivamente, e com NNT de 3,7⁽⁴⁸⁾.

Os estudos que também analisam o uso de plantas em pacientes com dispepsia funcional, mostraram resultados coincidentes com os do presente estudo. Em uma revisão sistemática, Thompson e Ernst⁽⁴⁹⁾ analisaram 17 ensaios clínicos que utilizam produtos de ervas medicinais para o tratamento da dispepsia, alguns com mono preparado (quatro estudos) e outros com combinação de preparados (13 estudos). O tempo de duração dos tratamentos variou de sete dias a oito semanas e em apenas dez estudos havia, comparação com placebo. Em todos eles, os resultados foram francamente favoráveis à intervenção, com variação de 60% a 95% em favor da intervenção e de apenas 30% a 55% a favor do placebo, sendo que esses últimos resultados (placebos) foram apresentados em apenas cinco estudos.

São poucos os estudos que analisaram o resultado do uso do anti-secretor por apenas 14 dias. Na grande maioria dos trabalhos o anti-secretor é dado por período de dois meses ou mais. O mesmo ocorre com os esquemas terapêuticos utilizados na prática médica para tratamento dos processos inflamatórios com *H. pylori* negativo ou em dispepsia funcional, cuja duração geralmente ultrapassa quatro semanas.

A significativa diminuição da sintomatologia dispéptica ocorrida nos participantes deste ensaio, explica a popularidade do uso da Mangava Brava em nosso país.

Neste estudo, o receio em relação à segurança dos participantes fez limitar o uso da medicação a apenas duas semanas. Também por segurança, o cálculo da dose a ser empregada partiu da metade da dose considerada NOAEL no estudo de Tamashiro⁽²⁸⁾. Estudo comparando diversas abordagens para a definição da primeira dose em humanos mostra que a abordagem deste ensaio (NOAEL) é a mais conservadora, isto é, aquela com menor dose, se comparada com outras estratégias e, posteriormente, com a dose definitiva empregada⁽⁵⁰⁾

A incidência de efeitos adversos foi baixa e semelhante entre os grupos estudados. Esses foram de fraca intensidade e não justificaram a suspensão do uso do tratamento e dificilmente podem ser atribuídos ao uso da intervenção ou do placebo⁽³⁶⁾. Apenas uma participante incluída no grupo do extrato apresentou quadro alérgico e teve a medicação suspensa.

A grande maioria dos participantes voltou a apresentar quadro dispéptico no período em que aguardava a endoscopia de controle e foi medicada com antiácido (hidróxido de alumínio e trissilicato de magnésio).

Dois participantes foram medicados com terapia erradicadora pelo médico assistente e, em consequência, foram retirados e analisados como falha.

O monitoramento que utiliza os exames de sangue não demonstrou qualquer alteração nos parâmetros hematológicos (hemograma e plaquetas), hepático ou renal que pudessem ser atribuídos ao uso do extrato.

Todos os pacientes que apresentavam lesão endoscópica, tais como úlcera, em atividade ou cicatrizada, e bulboduodenite, foram, posteriormente, tratados com esquema que incluiu omeprazol, furazolidona e tetraciclina.

7 CONCLUSÕES

O uso do extrato de *L. pacari*, na dose e no tempo utilizados, não erradicou o *H. pylori* na população analisada, assim como não resolveu os processos inflamatórios ou ulcerosos apresentados pela maioria dos participantes. Porém o grande número de pacientes beneficiados sintomatologicamente (“Melhora” com NNT de 3,83 e “Alívio completo” com NNT de 4,6), faz nos crer que o extrato de *Lafoensia pacari* seja benéfico para os pacientes que o utilizam.

7.1 Implicações para a prática

O extrato de *L. pacari* pode ser usado para tratamento sintomatológico das dispepsias.

7.2 Implicações para a pesquisa

Futuros estudos deverão testar sua ação com doses maiores e por período maior de tempo, tanto como agente único quanto em associação com antibióticos no tratamento do *H. pylori*

8 CONSORT

8.1 Lista de Tópicos

ITENS	NÚMERO	DESCRITORES	PÁGINA
Título	1	Avaliação do uso terapêutico do extrato de <i>Lafoensia pacari</i> St. Hil. Mangava Brava na erradicação do <i>H. pylori</i> : Ensaio Clínico Randomizado, Duplo Cego	i
Retrospectiva Revisão da literatura	2	O <i>Helicobacter pylori</i> é hoje a mais freqüente infecção na população humana. É a mais importante causa etiológica das úlceras gastroduodenais, além de desempenhar papel importante como causa de câncer gástrico. Embora sua erradicação seja facilmente conseguida com a associação de anti-secretores e antibióticos, o custo dessas associações ainda é muito alto para a população pobre, principalmente nos países do Terceiro Mundo, nos quais a prevalência da infecção é ainda mais alta. Esse alto custo provoca importante redução na efetividade do tratamento. Pela necessidade de uma permanente ação no combate dessa endemia, propomos a utilização de uma terapêutica barata e de fácil acesso pela população carente, como uma planta brasileira que, conforme estudos prévios, apresenta alta concentração de Ácido Elágico (Solon,2000) o qual apresenta tanto ação anti-secretora gástrica (Murakami,1991),quanto ação antibacteriana (Chung, 1998).	4 a 8
Participantes	3	Pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com ou sem enfermidades gástricas e/ou duodenal benignas, que apresentarem infecção pelo <i>H. pylori</i> e procurarem o Hospital universitário da UNIFESP	9
Intervenção	4	Foram formados dois grupos: o grupo-intervenção recebeu cápsulas com 500mg do extrato de <i>Lafoensia pacari</i> , duas vezes ao dia durante 14 dias e o	11

		grupo-controle recebeu cápsulas contendo 500mg de substancia inerte (placebo) duas vezes ao dia durante 14 dias	
Objetivo	5	Testar a ação terapêutica da <i>Lafoensia pacari</i> na erradicação do <i>H. Pylori</i> Hipótese: A <i>Lafoensia pacari</i> é mais eficaz que o placebo na erradicação do <i>H. pylori</i>	3
Desfechos	6	Os principais desfechos foram: erradicação do <i>H. Pylori</i> e melhora sintomatológica; os desfechos secundários incluíram: análise dos efeitos adversos, e a avaliação das enfermidades preexistentes	12 a 15
Tamanho da Amostra	7	Com alfa e beta de 0,05; intervalo de confiança de 95%, e poder de 95%, calculou-se uma amostra com 48 pacientes em cada grupo, para detectar uma proporção de 40% a favor da intervenção e de apenas 10% em favor do controle	16
Randomização	8	Randomização dos frascos em seqüência gerada por computador	10
Ocultação da alocação	9	Frascos randomizados em seqüência gerada por computador. Envelopes opacos idênticos contendo fichas com o número do frasco a ser entregue ao paciente.	10
Procedimento	10	Conforme ANEXO 5	42
Mascaramento	11	Frascos idênticos com cápsulas idênticas e produtos semelhantes, tanto no aspecto físico quanto no sabor. Todos os participante- médico assistente, endoscopista, farmacêutico, patologista, pacientes e pesquisadores- estavam “cegos” durante todo o processo.	10
Métodos Estatísticos	12	Foram calculados o RR e o NNT para cada desfecho significativo.	16
Resultados	13	Total de participantes (n=100): A=55 e B=45. Apenas os desfechos sintomatológicos apresentaram significância estatística, dentre os quais:	18-33
Discussão	16	“Alívio completo” A=42.5%(19.4, 55.8) e B=21%(8.8, 33.1) IC 95%. p=0,020. NNT=4,6	

9 ANEXOS

ANEXO 1

REGISTRO DOS PACIENTES INCLUÍDOS

NOME: N^o do frasco

ENDEREÇO RESIDÊNCIA:

TELEFONES:

ENDEREÇO- TRABALHO:

TELEFONES:

ESPOSO(A): TELEFONE

PAIS

ENDEREÇO:

TELEFONES:

IDADE: SEXO: PROFISSÃO: Peso inicial Peso final

PROCEDÊNCIA:

TABAGISMO: SIM..... NÃO.....

ÁLCOOL: SIM..... NÃO.....

USO DE FÁRMACO: SIM..... QUAL:

HÁ QUANTO TEMPO:.....

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO.....

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPIO:.....

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:.....

LOCAL:.....

UNIVERSIDADE:..... HOSPITAL:.....

ANEXO 2**FICHA INDIVIDUAL DE AUTO-AVALIAÇÃO**

NAUSEAS	SIM	NÃO	LEVE	MODERADA	INTENSA
---------	-----	-----	------	----------	---------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VÔMITO	SIM	NÃO	UMA VEZ/DIA	DUAS VÊZES/DIA	TRES OU MAIS
--------	-----	-----	-------------	----------------	--------------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DOR ABDOMINAL	SIM	NÃO	LEVE	MODERADA	INTENSA
---------------	-----	-----	------	----------	---------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DIARREIA	SIM	NÃO	UMA VEZ/DIA	DUAS VEZS/DIA	TRES OU MAIS
----------	-----	-----	-------------	---------------	--------------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

OBSTIPAÇÃO	SIM	NÃO	DE 2 A 5 DIAS	UMA SEMANA	MAIS DE 7 DIAS
------------	-----	-----	---------------	------------	----------------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PRURIDO	SIM	NÃO	LEVE	MODERADO	INTENSO
---------	-----	-----	------	----------	---------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

MANCHAS VERMELHAS	SIM	NÃO	LEVES	MODERADAS	INTENSAS
-------------------	-----	-----	-------	-----------	----------

DIA																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

OUTROS SINAIS E/ OU SINTOMAS				

LEVE= Facilmente suportada

MODERADA= Atrapalha as atividades diárias mas não as impede. Obriga ao uso de medicação

INTENSA= Impede as atividades diárias

ASSINATURA..... DATA.....

ANEXO 3**FICHA DE AVALIAÇÃO SINTOMATOLÓGICA:**

NOME:

FRASCO- N^o:

SEXO:

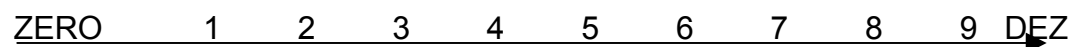
EM RELAÇÃO AO QUE O(A) SR(A) SENTIA ANTES DE TOMAR O REMÉDIO
E O QUE SENTE AGORA:

1. CONTINUA SENTINDO A MESMA COISA SEM NENHUMA MELHORA
2. MELHOROU UM POUCO
3. MELHOROU MUITO
4. NÃO SENTE MAIS NADA

EM RELAÇÃO AO QUE SENTIA ANTES DO REMÉDIO E AO QUE SENTE
AGORA, DÊ UMA NOTA DE ZERO A DEZ, CONSIDERANDO:

1. ZERO = SEM MELHORA/CONTINÚA A MESMA COISA
2. DEZ = ME SINTO CURADO/ NÃO SINTO MAIS NADA

ZERO 1 2 3 4 5 6 7 8 9 DEZ



DATA:

ASSINATURA:

ANEXO 4

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: “Avaliação do uso terapêutico do extrato de *Lafoensia Pacari* St. Hil. Mangava- Brava na erradicação do *Helicobacter pylori*”.

Estas informações estão sendo fornecidas para seu esclarecimento e possível participação voluntária neste Ensaio Clínico Duplo Cego, que visa a avaliação da ação da planta *Lafoensia pacari*, também conhecida como Mangava-Brava, na cura de sua infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*.

Os Exames a serem realizados serão: Hemograma, Fosfatase alcalina, TGO, TGP, Uréia, Creatinina, Colesterol total e frações. Além dessa Endoscopia já realizada os pacientes serão submetidos a um novo exame dois meses após o final do tratamento para verificação da erradicação ou não do processo infeccioso. Esse exame será uma nova Endoscopia ou um exame mais simples chamado Teste Respiratório.

Esses procedimentos são procedimentos de rotina para qualquer paciente submetido ao tratamento para erradicação do *Helicobacter pylori*. Os exames de sangue serão também repetidos logo após o término da medicação de 14 dias.

Só conheceremos os benefícios do Estudo dois meses após o término do uso da medicação, quando as primeiras avaliações serão realizadas.

O Sr.(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa em qualquer fase da mesma. O principal investigador é o Dr. Valfredo da Mota Menezes, o qual pode ser encontrado nos seguintes endereços: Rua Pedro de Toledo, 598 - Vila Clementino, São Paulo./ Rua 13 de maio, 1445 Ap. 62- Bela Vista, São Paulo/ contatado a qualquer momento pelos telefones: (11)55752970/ (11)55790469/ (11)32662237/ (11)92739253.

Em caso de alguma consideração ou dúvida sobre a Ética desta Pesquisa o Sr(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- na rua Botucatu 572- 1 andar cj 14 5571-1062, fax:5539-7162.

O Sr(a) poderá retirar este consentimento em qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as dos outros pacientes, não sendo divulgada a identidade de qualquer pessoa.

Não haverá despesas pessoais para qualquer participante, incluindo exames e consultas. Não haverá também qualquer compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os dados e materiais coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

DECLARAÇÃO:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito de todos os dados que li ou que foram lidos para mim, descrevendo o estudo sobre o “Uso da *Lafoensia pacari* – Mangava Brava, para a erradicação do *H. pylori*”.

Eu discuti com o Dr. Valfredo da Mota Menezes sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantido o acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data __/__/__

Assinatura da testemunha

Data __/__/__

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data __/__/__

ANEXO 5

PROCEDIMENTOS PARA O ATENDIMENTO MÉDICO

Passos a serem seguidos pelo médico no atendimento aos pacientes elegíveis:

Explicar os objetivos da pesquisa e convidar o paciente a participar dela. O paciente que concordar, deve assinar o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.”

Após assinado o Termo de Consentimento, o médico deverá preencher a ficha do paciente (“Registro dos Pacientes Incluídos”).

Pegar um dos envelopes e escrever o nome do paciente no mesmo; só depois disso abrir o envelope. Em seu interior estará o cartão com o número do frasco que deverá ser entregue ao paciente.

Entregar o frasco e explicar a posologia (uma cápsula de 12/12hs. durante 14 dias). Anexar o envelope com o respectivo número à ficha do paciente, anotando o número na ficha. Entregar a “Ficha Individual de Auto-Avaliação” e explicar seu preenchimento.

Encaminhar o paciente para realização dos seguintes exames laboratoriais: Hemograma com plaquetas, Fosfatase Alcalina, TGO, TGP, Uréia, Creatinina e Colesterol total e frações, recomendando iniciar o tratamento só depois de colhido o sangue no laboratório.

Marcar retorno para 15 (quinze) dias depois, quando deverá analisar os dois desfechos- dispepsia e efeitos adversos- e solicitar novamente os exames de monitoramento.

Na primeira consulta de retorno (15 dias), preencher o questionário de avaliação sintomatológica, e o paciente deverá pontuar sua sintomatologia.

Remarcar retorno para 60 dias após o término do tratamento para nova endoscopia com pesquisa do *h. pylori*.

ANEXO 6

PROTOCOLO PARA ACOMPANHAMENTO DO ENSAIO CLÍNICO

1. COORDENAÇÃO:

PESQUISADOR- VALFREDO DA MOTA MENEZES
COORIENTADOR- Prof. Dr. WILSON CATAPANI
COORIENTADOR- Prof. Dr. ANTONIO JOSÉ LAPA
ORIENTADOR- Prof. Dr. ALVARO N. ATALLAH

2. CENTRO CLÍNICO:

2.1 UNIFESP/ EPM- Hospital São Paulo

3. RETROSPECTIVA- O *Helicobacter pylori* é hoje a mais freqüente infecção na população humana. É a mais importante causa etiológica das úlceras gastroduodenais além de desempenhar papel importante como causa de câncer gástrico.

Embora sua erradicação seja conseguida com a associação de anti-secretores e antibióticos, o custo dessas associações ainda é muito alto para a população pobre, principalmente nos países do Terceiro Mundo, nos quais a prevalência da infecção é ainda mais alta. Esse alto custo provoca importante redução na efetividade do tratamento. Pela necessidade de uma ação no combate dessa endemia, propomos a utilização de uma terapêutica barata e de fácil acesso pela população carente, como a utilização fitoterápica de uma planta brasileira que, conforme estudos prévios, apresenta alta concentração de Ácido Elágico (Solon, 2000), o qual apresenta tanto ação anti-secretora gástrica (Murakami 1991), quanto ação antibacteriana (Chung1998).

4. OBJETIVOS- Testar a ação terapêutica da *Lafoensia pacari* na erradicação do *Helicobacter pylori* e analisar a evolução da sintomatologia dispéptica, os efeitos adversos e, quando houver, as alterações na mucosa gastroduodenal.

5. AMOSTRA: Acreditamos que a ação terapêutica da *Lafoensia pacari* será 30 vezes superior à do placebo e, nesse caso, aceitando um α de 0,05 e um β de 0,05, com um I.C. de 95%, vamos necessitar de uma Amostra com 48 pacientes em cada grupo.

6. PACIENTES ELEGÍVEIS: Pacientes ambulatoriais, dispépticos, com idade superior a 18 anos que apresentem positividade para o *H. pylori* detectada por teste rápido da

Urease em fragmentos de biópsias retirados por endoscopia e que concordem em participar do Ensaio Clínico. Não serão incluídos pacientes grávidas, que apresentem neoplasia, que tenham utilizado nos últimos 15 dias alguma terapêutica anti-secretora ou antibiótica, assim como os que apresentem sangramentos digestivos, ou ainda, sintomas de obstrução.

O Endoscopista fará o encaminhamento dos pacientes que apresentem positividade para o *H. pylori*.

7. MONITORAMENTO: Para avaliar algum efeito sistêmico, os pacientes serão submetidos, no início e no final do tratamento, aos seguintes exames laboratoriais:

Hemograma com plaquetas

Fosfatase alcalina, TGO e TGP

Uréia e Creatinina

Dosagem de colesterol total e frações

8. INFORMAÇÃO AO PACIENTE: Os pacientes serão informados sobre todas as fases e etapas da pesquisa, sobre a possibilidade de estarem sendo incluídos tanto no grupo-intervenção quanto no grupo-placebo. Devem estar cômnicos da liberdade de permanecerem ou não até o final da pesquisa.

9. DURAÇÃO:

9.1 Intervenção e Placebo serão usados durante 14 dias

9.2 Os eventos: **-Erradicação do *H. pylori***, e Evolução das enfermidades pré-existentes serão avaliados 60 dias após o término da Intervenção.

Os eventos **Dispepsia** e Efeitos adversos serão analisados imediatamente após o término da medicação.

10. CRITÉRIOS PARA RETIRADA DE PACIENTE DA PESQUISA: Pelo curto tempo de uso da Intervenção, acreditamos que nenhum efeito colateral grave venha a ocorrer; entretanto qualquer paciente que apresentar algum efeito secundário (previsto ou não) será examinado e, na dependência da gravidade do efeito, poderá ser retirado da Pesquisa, devendo ser acompanhado, tratado e computado nas análises e cálculos.

11.AVALIAÇÕES: A primeira avaliação será realizada imediatamente após o término do tratamento de 14 dias e constará da análise dos resultados dos exames laboratoriais de monitoramento, da Ficha Individual de Auto Avaliação, que deverá ser trazida pelo paciente, e da evolução da sintomatologia dispéptica (questionário de avaliação). Nessa primeira avaliação, serão solicitados novamente os exames laboratoriais de monitoramento

11.1 Pesquisa do *H. pylori*, feita, preferencialmente, pelo teste respiratório ou, se não disponível, por nova endoscopia a ser realizada 60 dias após o término do tratamento.

11.2 A análise sobre a evolução **dos processos inflamatórios gástricos e duodenais**, quando houver, será realizada 60 dias após o término da medicação durante a nova endoscopia.

11.3 Exames clínico e laboratorial.

ANEXO 7

Material botânico

Todo o material botânico utilizado, isto é, as entrecasas do caule de *Lafoensia pacari* St. Hil. Mangava-Brava foi coletado em duas etapas nos dias 27 e 29 de outubro de 2003, na mesma área geográfica, à margem direita da estrada Cuiabá-Santo Antônio do Leverger, no município de Cuiabá.

Participaram da coleta o técnico Libério Amorim Neto, do Departamento de Botânica e Ecologia do Instituto de Biociências da UFMT, o técnico Ivan Lopes, do Herbário Central da UFMT, e o pesquisador responsável, professor Valfredo M. Menezes. Amostras da espécie foram encaminhadas à Professora Dr. Miramy Macedo, curadora do Herbário Central da UFMT, para identificação taxonômica, ficando registrada sob o número 25.239.

Extrato Bruto

A preparação do extrato foi feita nos Laboratórios de Farmacologia de Produtos Naturais, do Departamento de Ciências Básicas da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da UFMT.

Dos 31.600g iniciais de entrecasca, resultaram, após limpeza e secagem à temperatura ambiente durante 10 dias, 14.470g, os quais foram reduzidos manualmente a pedaços de aproximadamente 5 a 10 cm e posteriormente moídos em moinho elétrico. O pó resultante (13.230g) foi colocado no Percolador, no qual foi adicionado metanol a 20 % na proporção de 5L/Kg, permanecendo em extração por 12 dias; depois desse período, o filtrado foi retirado e concentrado em Evaporador Rotativo, sob pressão reduzida a 60⁰ C, sendo o solvente residual evaporado em estufa a 50⁰ C. Os 3.400g do extrato obtidos foram então triturados manualmente e guardados em frascos de vidro transparente e protegidos da luminosidade por papel alumínio.

Determinação do Peso Seco e Umidade

Foram retiradas três porções de 100mg do extrato e colocadas em ampolas abertas previamente taradas. Essas foram colocadas em estufa a 50⁰ C, pesadas sucessivamente em balança analítica até a obtenção de peso constante nas três ampolas. Calculou-se então o Peso Seco pela média aritmética dos últimos pesos das

três ampolas, resultando esse em 98,9g/100g ou 989mg/g, com umidade equivalendo a 1,1%.

Rendimento:

Para obtenção do rendimento do extrato em relação ao peso inicial do pó, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$R = \frac{\text{Peso do extrato} \times \text{Peso seco} \times 100}{\text{Peso da planta moída}}$$

$$R = \frac{3400 \times 0,989}{13230} \times 100 = 25,41\%$$

Teste de esterilidade

Realizado no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas/UFMT pelo Técnico Ms Adelino da Cunha Neto

“Contagem total de Microorganismos aeróbios Mesófilos, Bolores e Leveduras em placa”.

Material utilizado para o preparo da amostra e diluição seriada:

Diluyente: 90ml de Solução Fisiológica 0,9%, distribuído em alíquotas de 9 ml em tubos para diluições posteriores

Pipetas de 5, 1 e 2ml

Placas de Petri com Agar Plate Count, Agar Batata e Dextrose com Ácido Tartárico

Alça de Driglasck

Procedimentos:

O total do extrato a ser analisado foi homogeneizado em uma bandeja esterilizada, sendo coletada uma alíquota de 50g. Posteriormente, desse total retiraram-se 10g que foram adicionados a 90ml de solução fisiológica estéril e realizaram-se, a partir desta, diluições seriadas de 10^1 a 10^5 , transferindo, seqüencialmente, 1ml da amostra anterior para as posteriores. Destas, semearam-se em triplicata alíquotas de 0,5ml em placas de Agar Plate Count e Agar Batata e Dextrose, que foram espalhadas com auxílio de uma alça de Driglasck. As placas de Agar Plate Count foram incubadas em estufas a 37°C por 24/48 horas. As placas de Batata e Dextrose foram incubadas à temperatura ambiente por sete dias e análise feita após esse período não constatou crescimento de

microorganismos nas referidas placas/meios. Podendo-se, então afirmar que, nos testes realizados, a amostra não continha microorganismos viáveis.

Encapsulamento

As cápsulas foram preparadas no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá (UNIC) pelo Prof. Cláudio Venturi.

Após tamisar o extrato através de um tamis 100, o pó obtido foi encapsulado e cada cápsula foi individualmente pesada, variando o peso entre 489mg a 511mg, ou seja, 500 ± 11 mg.

Foram confeccionadas 1960 cápsulas com o extrato e 1960 cápsulas com placebo.

As cápsulas foram, posteriormente, acondicionadas em frascos, sendo que cada frasco continha 28 cápsulas. Foram preparados 70 frascos contendo cápsulas com extrato e 70 frascos contendo cápsulas com placebo.

ANEXO 8

Aprovação do Comitê de Ética da UNIFESP/EPM



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

São Paulo, 8 de março de 2002

CEP Nº 0103/02

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): VALFREDO DA MOTA MENEZES

Disciplina/Departamento: Medicina Interna e Terapêutica

Ref.: Projeto de Pesquisa

Avaliação do uso do extrato de Lafoensia pacari St. Hil mangava-brava na erradicação do Helicobacter pilory - Ensaio clínico randomizado duplo-cego

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto acima.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **04/09/02**

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

ANEXO 9

Carta de Aceite da Revista "**HELICOBACTER**"

Sincerely,

Lisa Martin
Editorial Assistant

E-mail classificado pelo Identificador de Spam Inteligente.

Para alterar a categoria classificada, visite o Terra Mail

Esta mensagem foi verificada pelo E-mail Protegido Terra.

Scan engine: McAfee VirusScan / Atualizado em 17/01/2006 / Versão: 4.4.00/4676

Proteja o seu e-mail Terra: <http://mail.terra.com.br/>

Anexos:

ELF- Exclusive Licence Form.pdf

Page Charge Form Black and White Pages.xls

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Warren JR, e Marshal JB. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic Gastritis. Lancet 1983;1273-5
- 2 - Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. Journal Clin Pathol 1986;39: 353-65
- 3 - Marshall JB. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. Micobios 1984; 25: 83-8
- 4 - Atherton JC. *H. pylori* virulence factors. Br Med Bull 1998;54(1):105-120.
- 5 - Ghiara P. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors vacuolating cytotoxin, CagA and urease in a mouse model of disease. Infect Immun 1995;63:4154-60
- 6 - Sherma AS, Tummuru MK, Blazer MJ, Kerr LD. Ativation of IL-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by trascription factor nuclear factor-kappaB in gastric epithelial cells. J Immunol1998;160:2401-7
- 7 - Shimoyama T, Crabtree JE, Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. Gut 1998;43(suppl)1:s2-s5
- 8 - Gonzales-Carbajal PM, Garces HH. *Helicobacter pylori*, su importancia como problema de salud in la comunidad. Rev Cuba Med 1998;14(6) 611-18
- 9 - Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Aliment pharmacol ther Suppl 2. 1995;59-69
- 10 - Xia HH, Phung N, Altiparmak E, Berry A, Matheson M, Talley NJ. Reduction of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection but increase of reflux esophagitis in Western Sydney between 1990 and 1998. Dig dis sci 2001;46:2716-23
- 11 - De Paula R, Aleixo A. Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* e afecções associadas. Acta gastroenterol latinoam 1996; 26(4)256-60

- 12 - Laine L, Lewin DN, Naritokov W, Cohen H. Prospective comparison of H & E, Giemsa, and Genta stain for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest endosc* 1997; 45(6) 463-7
- 13 - Gisbert JP, Pajares JM. Stool Antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A Systematic Review. *Helicobacter* 2004;9(4):347-68
- 14 - Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice daily, 10 day triple therapy with omeprazol, amoxicilin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease- results of three multicenter double blind United States trials. *Am j gastroenterol* 1998; 93(11):2106-12
- 15 - Bazzoli F, Pozzato P, Rokkas T. *Helocobacter pylori*. The challenge in therapy. *Helicobacter* 2002;7 suppl1:43-9
- 16 - Peterson WL, Fendrik AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Rufalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease: guideline for testing and treatment. *Arch intern med* 2000;160(9):1285-91
- 17 - Laheij R J, Rossum L G, Jansen J B, Straatman H, Verbeek A L. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment pharmacol ther* 1999;13(7):857-864
- 18 - Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford: Update software
- 19 - Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helocobacter pylori* positive patients (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford software.
- 20 - Malfertheiner P, Megraud F, O'Marain C, Hungins APS, Jones R, Axon A et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastrich 2-2000 Consensus Report. *Aliment pharmacol ther* 2002;16:167-80

- 21 - Solon S, Alguns aspectos quimico-farmacológicos da entrecasca do caule da *Lafoensia pacari* St. Hil. (mangava-brava, Lythraceae) (tese). Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 1999.
- 22 - Murakami S, Isobe Y, Higima H, Nagai H, Muramatu M, Otomo S. Inhibition of gastric H⁺K⁺ ATPase and acid secretion by ellagic acid. *Planta med* 1991; 57(4):305-8
- 23 - Chung JG. Inhibitory action of Ellagic Acid on growth and Arylamine N-acetil transferase activity in strains of *H. pylori* from ulcer patients. *Microbios* 1998; 93(375):115-27
- 24 - Ramanathan L, Das NP. Inhibitory effects of some natural products on metal-induced lipid oxidation in cooked fish. *Biol trace elem res* 1992;34(1)35-44
- 25 - Staner GD, Mukhtor H. Polyphenols as cancer chemo preventive agents. *J Cel Biochemistry Suppl* 1995;22:169-80
- 26 - Barch DH, Rundhaugen LM, Stoner GD, Pillay NS, Roche WA. Structure-function relationships of dietary anticarcinogen Ellagic Acid. *Carcinogenesis* 1996;17(2):265-9
- 27 - Albuquerque, DA, Juliani JM. Avaliação do efeito de extratos etanólico e aquoso de *Lafoensia pacari* sobre a hipersensibilidade tardia in vivo. V Encontro de Iniciação Científica UFMT 1997. Cuiabá Resumos. Cuiabá:UFMT,1997
- 28 - Tamashiro Filho, P; Validação Pré-Clínica da atividade antiúlcera do extrato bruto metanólico de *Lafoensia pacari* St. Hil. (mangava-brava). (tese). Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 1999
- 29 - Melo Júnior EM, Raposo MJSA, Eusébio A G, Lisboa JN, Diniz MFA. Estudo de plantas medicinais com atividade antimicrobiana sobre microorganismos presentes na alveolite. *Rev ABO nac* 2000;8(4):220-6
- 30 - Reigner BG, Blesch KS. Estimating the starting dose for entry into humans: principles and practice. *Eur J clin phamacol* 2002;57:835-45.

- 31 - Boxenbaum H, Dilea C. First-Time-in-Human dose selection: Allometric thoughts and perspectives. *J clin pharmacol* 1995;35:957-66
- 32 - Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders *Gut* 1999;45(Suppl 2):II37-II42
- 33 - Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of life questionnaire. *J clin epidemiol* 1994;47(1):81-7
- 34 - Talley NJ, Furlleton S, Junghard O, Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: Reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am j gastroenterol* 2001;96(7):1998-2004
- 35 - Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand j gastroenterol* 2002;37:1395-1402
- 36 - Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reaction: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-59
- 37 - Kim K, DeMets DL. Sample size determination for group sequential clinical trials with immediate response. *Stat med* 1992;11:1391-9
- 38 - Berquó ES, Souza JMP, Gotlieb SLD. *Bioestatística 5º ed.* São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda. 1980
- 39 - Morais JF. Acatando Sugestões e falando sobre P-value. *Revista Estima* 2004;1(4):8-11
- 40 - The Cochrane Collaboration. Calculating the number needed to treat (NNT). *Cochrane handbook for Systematic reviews of interventions. Version 4.2.5 Appendix 8b.* Available from www3.interscience.wiley.com/homepages/106568753/handbook.pdf
- 41 - Nir Y, Potasman I, Stemer E, Tabak M, Neeman I. Controlled trial of the effect of Cinnamon Extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000;5(2):94-7

- 42 - Graham D Y, Anderson S-Y, Lang T Garlic or jalapeno peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am j gastroenterol 1999;94(5):1200-2
- 43 - Aydin A, Ersoz G, Tekesin O, Akçiek E. Garlic oil and *Helicobacter pylori* infection. Am j gastroenterol 2000;95(2)563-4
- 44 - McNulty CA, Wilson MP, Havinga W, Johnston B, O’Gara EA, Maslin DJ. A pilot study to determine the effectiveness of garlic oil capsules in the treatment of dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2001;6(3):249-53
- 45 - Higuchi K, Arakawa T, Ando K, Fugiwara Y, Uchida T, Kuroki T. Effect of omeprazole and amoxicilin plus Goshuyu-to on the eradication of *Helicobacter pylori*. Am j gastroenterol 1999;94(5):1419-20
- 46 - El Omar E, Penman I, Ardill JES, McColl KEI. A substancial proportion of non ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. GUT 1995;36:534-8
- 47 - Talley NJ, Lauritsen K. The potencial role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. GUT 2002;50(suppl iv):iv36-iv41
- 48 - Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose of omeprazole in general practice: Two-week randomized placebo-controlled trial and 12 month follow-up of health care consumption. Am j gastroenterol 2004;99(6):1050-8
- 49 - Thompson C J, Ernst E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. Aliment pharmacol ther 2002;16:1689-99
- 50 - Mahmood I, Green MD, Fisher JE. Selection of the first-time dose in humans: Comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance. J clin pharmacol 2003;43:692-7

11 BIBLIOGRAFIA

- 1 - Atallah, Álvaro Nagib. Estrutura mínima de um Projeto de Pesquisa Clínica. Revista Diagnóstico e Tratamento 2002;7(4):35-9.
- 2 - Begg et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996. http://www.ama-assn.org/sci-pubs/journals/archive/jama/vol_276/no_8/sc6048x.htm
- 3 - Blaser MJ, Alherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. J clin invest 2004;113:321-33.
- 4 - Bogomoletz W V. "Sydney System": Une Conférence de Consensus sur la Gastrite. Une Nouvelle "Classification", est-elle necessaire? Gastroenterol Clin biol 1991; 15:925-928
- 5 - Chiba N, Veldhuyzen van Zanten SJO, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive(CADET-Hp) randomised controlled trial. BMJ 2002;324:1012-25
- 6 - Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Rev gastroenterol Mex 1997;62(1)41-5
- 7 - Daniel J. Friedland: Medicina Baseada em Evidencias Uma estrutura para a Prática Clínica. Editora Guanabara Koogan, 2001
- 8 - De Luca L, Zagari RM, Pozzato P, Fiorini T, Ricciardiello L, Martuzzi C et al. Measuring dyspepsia: a new severity index validated in Bologna. Dig liver dis 2004;36:806-10
- 9 - Declaração de Helsinque- Declaração para orientação de médicos quanto à pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. <http://www.epm.br/reitoria/comite/resolucao3.htm>

- 10 - Genta RM, Dixon MF. The Sydney System Revisited: The Hudson International Gastritis Workshop. *Am j gastroenterol* 1995;90(7):1039-41
- 11 - Gisber JR, Pajares JM: Ensayos Clínicos em Gastroenterologia relacionados com la infeccion por *Helicobacter pylori*. *Acta gastroenterol latinoam* 2000;30(3):195-204
- 12 - Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for *Helicobacter pylori* on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern med* 1999;159(19):2283-8
- 13 - Guarim Neto, G, Plantas medicinais do Estado de Mato Grosso; Brasília. ABEAS, UFMT, 1997.
- 14 - Guarim Neto, G Plantas utilizadas na medicina popular do Estado de Mato Grosso. Brasília: CNPq/UFMT 1987.
- 15 - Guevara LL, Peña-Alfaro NG, Padilha L, Lichtinger A, Figueroa S, Shapiro H et al. Evaluación de la sintomatología y calidad de vida en la dispepsia funcional antes y después de tratamiento de erradicación de H. Pylori. *Rev gastroenterol Mex* 2004;69(4):203-8
- 16 - Guyatt G; Jaeschke R; Heddle N; Cook D; Shannon H,; Walter S, Interpreting study results: Confidence intervals. *Canadian Medical Association Journal* 1995; 152: 169-173. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.cma.ca/cmaj/vol-152/0169.htm>
- 17 - Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am j gastroenterol* 1998;93(12):2330-8
- 18 - Hu WHC, Lam KF, Wong YH, Lam CLK, Hui WM, Lai K C et al. The Hong Kong index of dyspepsia: A validated symptom severity questionnaire for patients with dyspepsia. *J gastroenterol hepatol* 2002;17:545-51
- 19 - Iain K. Crombie: The pocket guide to Critical Appraisal: A handbook for Health Care professionals, BMJ Publishing group 1996
- 20 - Jadad Alejandro Assessing the quality of RCTs- Why, What, How and by Whom? *Randomized Controlled Trials* , BMJ Books 1998 (suplemento)

- 21 - Jenks PJ. Editorials. Causes of failure of eradication of *Helicobacter pylori*. *BMJ* 2002;325:3-4
- 22 - Jorge Alves, S S. O saber medicinal Ribeirinho: Comunidade de Poço e Praia do Poço, Sto. Antonio de Leverger-Mato Grosso. (tese). Cuiabá, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 2001
- 23 - Karla Vanessa Souza Soares, Aldemar Araujo Castro: Projeto de Pesquisa para Ensaio Clínicos Randomizados in Atallah NA, Castro AA, Medicina Baseada em Evidências: fundamentos da pesquisa clínica. S. Paulo Lemos Editora 1998 (Suplemento)
- 24 - Lapa AJ, Vela SM, Souccar C., Lima-Landman MT, Godinho RO, Monteiro de Lima TC. Medical plant research in Latin America. A report on the Mechanism of the Antiacid-Antiulcer Activity of *Stachytarpheta cayennensis*, Vahl. In: Verpoorte et al. (Org.). 2000 Years of Natural Products Research-Past, Present and Future. Amsterdam, The Netherlands, 2000, p.119-136.
- 25 - McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A., El-Nujumi A., Wirz A. Et al Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. (Abstract) *N Engl J med* 1998;339(26):1869-74
- 26 - Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;321:659-64
- 27 - Moher D, Schulz K, Altman D. The Consort Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1191-94.
- 28 - Nuovo J, Melnikow J. Chang D. Reporting Number Needed to Treat and Absolute Risk Reduction in Randomized Controlled Trials. *Jama* 2002;287(21):2813-14.
- 29 - Obach RS, Baxter JG, Liston TE, Silber MB, Jones BC, Macintyre F, et al. The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data. *J pharmacol Exp ther* 1997;283(1):46-58

- 30 - Organización Mundial De La Salud, Pautas para la evaluación de los medicamentos destinados al hombre. Ginebra 1975. Serie de Informes Técnicos 563.
- 31 - Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH: User's guide to the Medical Literature- How to get started. *Jama* 1993;270:2093-95
- 32 - Rabeneck L, Cook FK, Wristers K, Soucek J, Menke T, Wray NP. SODA (severity of dyspepsia assessment): A new effective outcome measure for dyspepsia-related health. *J clin epidemiol* 2001;54:755-65
- 33 - Renni D: How to report Randomized Controlled Trials- the Consort Statement. *Jama* 1996; 276(8):649.
- 34 - Robert H. Fletcher: *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 3 edição, Editora Artes Médicas Sul Ltda. 1996
- 35 - Sandha GS, Hunt RH, Veldhuyzen van Zanten SJO. A Systematic Overview of the use of Diary Card, quality-of-Life Questionnaires, and Psychometric Tests in Treatment Trials of Helicobacter pylori-Positive and –Negative-Non-Ulcer dyspepsia. *Scand j gastroenterol* 1999;3:244-49
- 36 - Statistics at square one BMJ, <http://www.bmj.com/collections/statsb//apptabf-shtml>
- 37 - Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshal B, Bytzer P, Engstrand W et al. Management Issues in Dyspepsia: Current Consensus and Controversies. *Scand j gastroenterol* 2004;10:913-18
- 38 - Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Validity of a new quality of life scale for functional dyspepsia: A United States Multicenter Trial of the Nepean Dyspepsia Index. *Am j gastroenterol* 1999;94(9):2390-97
- 39 - Working Party Report to the World Congresses of Gastroenterology. The Sydney System. A new Classification of Gastritis. *J gastroenterol hepatol* 1991; 6:207-34

- 40 - World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 2000;284(23):3043-45

ABSTRACT

Background: The eradication of *Helicobacter pylori* is easily achieved by combining antisecretory agents and antibiotics; however, the cost of these associations is very high for the population of Third World countries, where the prevalence of the infection is even higher and leads to markedly reduced treatment effectiveness. We tested a plant (*Lafoensia pacari*) that is used in the central region of Brazil. According to previous studies, this plant has high concentrations of ellagic acid, which presents gastric antisecretory and antibacterial actions.

Material and Methods: 100 dyspeptic, urease-positive patients were randomized to receive 500mg of methanolic extract of *L. pacari* (n= 55) or placebo (n= 45), for 14 days, in a double-blind clinical trial. The main variables assessed were the eradication of *H. pylori* eight weeks after the intervention and complete symptom relief at the end of the treatment.

Results: The exams (urease and histology) showed persistence of *H. pylori* in 100% of participants. Complete symptom relief was experienced by 42.5% of patients (95% CI: 29.4-55.8) in the intervention group and by 21% (95% CI: 8.8-33.1) in the control group, p=0.020. The side effects were minimum and similar in both groups.

Conclusions: The extract of *L. pacari* as a single agent was not effective to eradicate *H. pylori*. However, it was well tolerated and many participants reported relief of symptoms. Future studies may test the agent using larger doses and longer periods, in monotherapy or in combination with antibiotics.