



Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

GILSON ROBERTO DE ARAÚJO

**ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, TRIPLO CEGO, COMPARATIVO EM
CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES
ENTRE CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE
*SYZYGYUM CUMINI***

Brasília, DF

2022

GILSON ROBERTO DE ARAÚJO

**ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, TRIPLO CEGO, COMPARATIVO EM
CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES
ENTRE CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE
*SYZYGYUM CUMINI***

Projeto de pesquisa como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em ciências da saúde pelo programa DINTER-ESCS/FEPECS e UnB. Área de concentração em farmacologia, toxicologia e produtos naturais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Coorientador: Prof. Dr. Fabio Ferreira Amorim

Brasília, DF

2022

ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, TRIPLO CEGO, COMPARATIVO EM
CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES ENTRE
CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE *SYZYGYUM*
CUMINI

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Doutorado Interinstitucional – DINTER com a Escola Superior em Ciências da Saúde e a Universidade de Brasília, como exigência para obtenção de título de Doutor.

(Aprovada em 25/05/2022).

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (Universidade de Brasília/
Escola Superior de Ciências da Saúde)
Presidente da Banca - Orientador

Coorientador: Prof. Dr. Fabio Ferreira Amorim (Escola Superior de Ciências da Saúde)
Coorientador

Prof.^a Dr.^a Carmélia Matos Santiago Reis (Escola Superior de Ciências da Saúde)
Membro Externo

Prof.^a Dr.^a Tais Gratieri (Universidade de Brasília)
Membro Interno

Prof. Dr. Levy Aniceto Santana (Escola Superior de Ciências da Saúde)

Membro Externo

Dedico ao meu pai, que me ensinou o caminho, a verdade e a vida.

AGRADECIMENTOS

Sempre sinto dificuldade nesse item por serem tantos e muitos os agradecimentos. Agradecimento especialmente aos meus pais, sempre, pois a educação pressupõe exemplos e eu os tive.

À minha esposa e filhos, sem dúvida, pois eles fazem parte do processo e dão sentido a tudo.

Aos meus orientadores, por mostrar o caminho a seguir.

Aos colegas de trabalho pelo incentivo e paciência constante.

Aos meus pacientes, por serem pacientes comigo e me dar a oportunidade de acompanhá-los pelo caminho.

A Deus, causa primeira e finalidade última.

EPIGRAFE (OPCIONAL)

“É uma doença natural no homem acreditar que possui a verdade”

Blaise Pascal

A verdade é, supostamente, o objeto e objetivo de todo o pesquisador. Busquei-a incessantemente e fui fiel ao processo de busca. Mesmo não achando a verdade que gostaria, aprendi muito no processo e publiquei a verdade que encontrei. Não desisti ainda de achar as falhas pelo caminho, pois acredito na verdade a que me propus encontrar, só não posso ser infiel a ela.

RESUMO

Referência: Ensaio clínico, randomizado, triplo cego, comparativo em cicatrização de úlceras de estase de membros inferiores entre curativos padrão e curativo padrão com extrato de *syzygium cumini*

Objetivo: Testar a eficácia e segurança do curativo de hidrocoloide com extrato de *Syzygium cumini* a 50% na cicatrização de úlceras venosas e encontrar uma substância que tenha poder de cicatrização, com ação bactericida, anti-inflamatória e cicatrizante, de baixo custo e de baixo risco de reação alérgica para o tratamento de úlceras de estase.

Materiais e métodos: Baseado em trabalhos com animais, selecionou-se o extrato de *Syzygium cumini*. Foi realizado um estudo clínico prospectivo, randomizado, triplo cego e comparativo entre coberturas de hidrocoloide gel com extrato de *S. cumini* 50% (grupo A) e hidrocoloide gel (grupo B). Em todos os pacientes foi utilizado compressão pelo sistema Circaid® Medi©, ajustados em 40mmhg de compressão. Foram randomizados aleatoriamente 44 pacientes no grupo A e 46 no grupo B, que foram acompanhados no mínimo por 13 semanas a cada 15 dias até a cicatrização completa ou final do estudo.

Resultados: No modelo uni variado de regressão Cox, não houve diferença na cicatrização entre os grupos B e A dependendo do tipo de cobertura usado [HR 1,7059; IC (0,7387-4,0011); p=0,1580]. A área da ferida na V1 (cada 100mm² a mais) mostrou-se com significância estatística na dificuldade de cicatrização [HR 0,9506; IC (0,90955-0,9811); p=0,00865, p<0,05). A cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* foi o quesito isolado que maior relevância teve em relação à dificuldade de cicatrização, com uma redução de risco de cicatrização de 88% (IC 95% 47-95%) tendo sua presença uma significância estatística importante [HR 0,1229; IC (0,041777-0,3263); p=0,00005, p<0,0001]. Os outros parâmetros como idade, IMC, tempo de ferida, mostraram tendência a piora na cicatrização, porém não alcançaram P<0,05. Nas análises multivariadas em três modelos diferentes temos que o IMC, o tamanho da ferida em V1 e principalmente a cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* tiveram p<0,05.

Conclusão: Apesar de ter tido cicatrização superior (77,3% X 73,9%) para o grupo A, não houve diferença estatística no resultado. O tamanho inicial da úlcera, o IMC e, principalmente a contaminação da ferida, em especial pela *Pseudomonas aeruginosa*, foram decisivos para a cicatrização da lesão. Coberturas sem elementos que efetivamente

diminuem a contaminação bacteriana terão dificuldade de apresentar melhora nos índices de cicatrização atual.

Palavras-chave: úlcera de perna, doença venosa crônica, úlcera venosa, tratamento de feridas, *syzygium cumini*.

ABSTRACT

Reference: Clinical trial, randomized, triple-blind, comparison in consultation healing between standard lower limb dressings and standard dressing with *Syzygium cumini* extract

Objective: Finding a substance with healing power, bactericidal, anti-inflammatory and healing action, low cost and low risk to allergic reaction for the treatment of stasis ulcers.

Materials and methods: Based on studies with animals, the extract of *Syzygium cumini* was selected for wound healing because of its antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory, and antiallergic action. A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical study was conducted evaluating hydrocolloid gel dressings with 50% of *S. cumini* extract (Group A) and standard hydrocolloid gel dressings alone (Group B). All patients used compression by the Circaid® system adjusted to 40 mmHg compression. Forty-four patients were randomly randomized in group A and 46 in group B, and all were followed up every 15 days for at least 13 weeks until complete healing or until the end of the study.

Results: In a univariate Cox regression model, no difference in healing was reported between groups B and A regarding the type of dressing used [hazard ratio (HR) of 1.7059; 95% confidence interval (CI) of 0.7387–4.0011; and $p = 0.1580$]. The wound area at the first visit (every 100 mm² increase) was statistically significant for healing difficulty [HR 0.9506; 95% CI 0.90955–0.9811; $p = 0.00865$, $p < 0.05$]. Positive culture for *Pseudomonas aeruginosa* was the single most relevant factor in relation to the difficulty in healing, with an 88% reduction in the risk of healing (95% CI 47–95%), giving its presence an important statistical significance [HR 0.1229; CI 0.041777–0.3263; $p = 0.00005$, $p < 0.0001$]. Other parameters, such as age, body mass index (BMI), and wound time demonstrated a tendency to worsen the healing; however, these parameters did not reach $p < 0.05$. In multivariate analyses in three different models, BMI, wound size at the first visit, and particularly positive cultures for *Pseudomonas aeruginosa* had $p < 0.05$.

Conclusion: Although healing was better in group A (77.3% vs. 73.9%), there was no statistically significant difference in the result. The initial size of the ulcer, BMI, and especially the contamination of the wound, particularly by *Pseudomonas aeruginosa*, are decisive factors for the healing of the lesion. It will be difficult for dressings without substances that effectively reduce bacterial contamination to show any improvement in current healing rates.

Keywords: leg ulcer, chronic venous disease, venous ulcer, wound care. *syzygium cumini*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Extração da catequina pela análise cromatográfica HPLC, Distrito Federal, 2017	26
Figura 2	Aspecto visual do extrato de hidroalcolico de jambolão (A), gel base de CMC (B) e gel com extrato de jambolão (C)	28
Figura 3	Doenças contaminantes	43
Figura 4	Medicações concomitantes	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Composição da formulação base	27
Tabela 2	Formulação jambolão (gel com extrato)	28
Tabela 3	Características organolépticas das formulações desenvolvidas	28
Tabela 4	Características dos pacientes do estudo no início (<i>baseline</i>)	42
Tabela 5	Resultado das culturas na visita 1 (V1) e visita 2 (v)	43
Tabela 6	Medidas de dor pela Escala Visual Analógica (EVA)	44
Tabela 7	Escores para qualidade de vida de acordo com o <i>Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire</i>	45
Tabela 8	Evolução da cicatrização da ferida	46
Tabela 9	Evolução da cicatrização da ferida por regressões de Cox tempo-dependentes multivariadas (considerando como desfecho a cicatrização completa de ferida até a visita 14)	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	<i>Ácido Acetilsalicílico</i>
BD	<i>Becton Dickinson</i>
CCVUQ	<i>Questionário de Úlcera Venosa Cruzada de Charing</i>
CMC	<i>Carboxi-Metil-Celulose</i>
CO ₂	<i>Dióxido de Carbono</i>
CEP/FEPECS	<i>Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>
EVA	<i>Escala Visual Analógica</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	<i>Desvio Padrão</i>
FC	<i>Frequência Cardíaca</i>
GCP	<i>Good Clinical Practices</i>
HAS	<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>
HgA1c	<i>Hemoglobina Glicada</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRAN	<i>Hospital Regional da Asa Norte</i>
IAET	<i>International Association of Enterostomal Therapy</i>
ICC	<i>Insuficiência Cardíaca Congestiva</i>
IMC	<i>Índice de Massa Corporal</i>
INMETRO	<i>Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia</i>
IIQ	<i>Intervalo Interquartile</i>
ITB	<i>Índice de Pressão Tornozelo/Braço</i>
MID	<i>Membro Inferior Direito</i>
MIE	<i>Membro Inferior Esquerdo</i>
MMII	<i>Membros Inferiores</i>
MSD	<i>Membro Superior Direito</i>
MSE	<i>Membro Superior Esquerdo</i>
P	<i>Pediosa</i>
PA	<i>Pressão Arterial</i>

PAD	<i>Pressão Arterial Diastólica</i>
PAS	<i>Pressão Arterial Sistólica</i>
UV	<i>Radiação Ultravioleta</i>
SES/DF	<i>Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal</i>
TCLE	<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>
TGO	<i>Transaminase Glutâmico-Oxalacética</i>
TGP	<i>Transaminase Glutâmico Pirúvica</i>
TP	<i>Tibial Posterior</i>
TVP	<i>Trombose Venosa Profunda</i>
UnB	<i>Universidade de Brasília</i>
USD	<i>United States Dollar</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 O CUIDADO DA NATUREZA	21
2. JUSTIFICATIVA	24
2.1 PERGUNTA DA PESQUISA	25
3. OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo primário	25
3.2 Objetivos secundários	25
4. MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
4.1.2 Monitoração de adesão do participante e desvios de protocolo	29
4.2. LOCAL DE ESTUDO	29
4.3. POPULAÇÃO	30
4.3.1. Randomização e ocultamento	31
4.4. COLETA DE DADOS	32
4.4.1. Visita 01 (V1) – Visita de randomização	33
4.4.2. Visita 02 a 12 (V2 a V12)	33
4.4.3. V8/VF – Visita de 13 semanas ou visita final	33
4.5. AVALIAÇÕES	34
4.5.1 Periodicidade	34
4.5.2. Avaliação da ferida	34
4.5.3. Avaliação da dor	34
4.5.4. Avaliação da qualidade de vida	35
4.5.5. Avaliação de eventos adversos	35
4.6. PROCEDIMENTOS DE ESTUDO	35
4.6.1. Medida de pressão arterial (PA)	35
4.6.2. Medida de frequência cardíaca (FC)	36
4.6.3. Medida da temperatura	36
4.6.4. Medidas do índice tornozelo/braço (ITB)	36
4.6.5. Cultura	37
4.6.5.1. Coleta de material biológico	37
4.6.5.2. Cultivo do material	37
4.7. INTERPRETAÇÃO	37

4.8. CURATIVOS	38
4.9. COLETA DE SANGUE	38
4.10. EXECUÇÃO DO ECODOPPLER COLORIDO	38
4.11. RISCOS	38
4.12. BENEFÍCIOS	39
4.13. CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO	39
4.14. ANÁLISE DE DADOS	40
4.15. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	41
5. RESULTADOS	42
5.1. ARTIGO - Randomized, double-blind clinical trial comparing the healing of stasis ulcers in lower limbs with standard hydrocolloid gel dressings and with dressings with <i>Syzygium cumini</i> extract	48
6. DISCUSSÃO	49
7. LIMITAÇÕES DO TRABALHO	52
8. CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
9. ANEXO I – FICHA CLÍNICA DO PACIENTE	61
10. ANEXO II – FICHA DE DOENÇAS CRÔNICAS CONCOMITANTES	62
11. ANEXO III – HISTÓRIA CLÍNICA DA ÚLCERA	63
12. ANEXO IV – AFERIÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO/BRAÇO (ITB)	64
13. ANEXO V – EXAMES DE SANGUE	65
14. ANEXO VI – COLETA DE AMOSTRA PARA CULTURA	67
15. ANEXO VII – REGISTRO FOTOGRÁFICO	68
16. ANEXO VIII – FICHA DE VISITA	69
17. ANEXO IX – CONFECÇÃO DO PRIMEIRO CURATIVO	70
18. ANEXO X – VISITAS INTERMEDIÁRIAS	71
19. ANEXO XI – COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA (A SER FEITA SOMENTE NA PRIMEIRA VISITA INTERMEDIÁRIA, APÓS A VISITA DA RANDOMIZAÇÃO)	72
20. ANEXO XII – VISITA FINAL V13 OU VISITA PÓS-CICATRIZAÇÃO	73
21. ANEXO XIII – MEDICAÇÕES CONCOMITANTES	74
22. ANEXO XIV – COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA (CASO AINDA NÃO TENHA CICATRIZADO)	75
23. ANEXO XV – EVENTOS ADVERSOS	76

24. ANEXO XVI – VERSÃO TRADUZIDA E ADAPTADA DO CCVUQ NO BRASIL.....	77
25. ANEXO XVII – ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA	78
26. ANEXO XVIII – DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO	79
27. ANEXO XIX – PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DE ECODOPPLER COLORIDO	82
28. ANEXO XX – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
29. ANEXO XXI – ARTIGO PUBLICADO	100
30. ANEXO XXII - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE CEP/FEPECS	109

1. INTRODUÇÃO

Úlceras venosas, ou de estase, são comuns na população adulta, e sua prevalência varia muito, a depender dos diferentes métodos empregados nos estudos, as idades das populações estudadas e as definições de úlcera venosa. A maioria dos estudos mostra prevalência de úlcera venosa ativa (não cicatrizada) em aproximadamente 0,3% dos pacientes, ou seja, cerca de 1 em 350 adultos, enquanto a história de úlcera ativa ou cicatrizada ocorre em torno de 1% da população adulta (BERGQVIST; LINDHOLM; NELZEN, 1999, MAFFEI *et al.*, 1989; CALLAM *et al.*, 1985; O'MEARA, *et al.*, 2012). A prevalência aumenta com a idade, sendo superior a 4% em pessoas acima dos 65 anos (CALLAM *et al.*, 1985).

Esses ferimentos causam significativo impacto social e econômico devido à natureza recorrente e pelo longo tempo decorrido entre sua abertura e cicatrização. Em países desenvolvidos, o tratamento da úlcera custa cerca de 1% do total das despesas com saúde (NELZEM, 2000). O custo anual de tratamento com bota de Unna em úlceras de difícil cicatrização chega a USD (*United States Dollar*) 27.493,00 (SCHONFELD, 2000). O custo do tratamento das úlceras venosas nos Estados Unidos da América – EUA no ano de 2001 foi de 1 bilhão de dólares (BLECKEN; VILLAVICENCIO; KAO, 2005). Quando não manejadas adequadamente, cerca de 30% das úlceras venosas cicatrizadas recorrem no primeiro ano, e essa taxa sobe para 78% após dois anos (MAYER; JOCHMANN; PARTSCH, 1994). Dessa forma, devido a necessidade de terapêuticas prolongadas, o paciente portador de úlcera venosa precisa, com frequência, de cuidados médicos e de outros profissionais da saúde, além de se afastar do trabalho inúmeras vezes e se aposentar precocemente. De acordo com estudo realizado em pacientes com úlcera venosa com média de idade de 57 anos, 35% deles estavam aposentados, 16,1% afastados do trabalho devido à úlcera, 2,5% recebiam auxílio-doença e 4,2% estavam desempregados (ABBADE *et al.*, 2005).

Dentre os fatores que influenciam negativamente a cicatrização das úlceras venosas crônicas podemos citar: história prévia de trombose venosa profunda, úlceras recorrentes prévias, longa duração da ulceração prévia, falta de tratamento com compressão, diminuição da mobilidade e do movimento de dorsiflexão do tornozelo, idade, obesidade, trauma significativo em perna, doença cardíaca, cirurgia de varizes prévia, tipo de atividade,

degeneração primária de válvulas ou parede venosa, insuficiência venosa e infecções (FINLAYSON; WU; EDWARDS, 2015, PARKER *et al.*, 2015).

Todos esses fatores causam importante ônus aos sistemas de saúde e previdenciário, além de interferir na qualidade de vida do paciente, seja pelos altos custos com tratamento, seja pela possibilidade de faltas ao trabalho e uma possível, conseqüentemente, perda do emprego, além da diminuição da qualidade de vida. O impacto da úlcera venosa na qualidade de vida dos pacientes foi avaliado e validado pelo Questionário de Úlcera Venosa Cruzada de Charing - *Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire* (CCVUQ) e citado como o único e mais importante questionário específico de qualidade de vida para a úlcera venosa. Por ser simples, sensível e com curto tempo de administração, é considerado um instrumento valioso na avaliação da progressão e resposta ao tratamento (SMITH *et al.*, 2000, LEAL; MANSILHA, 2010). Posteriormente foi traduzido e validado para o Brasil (COUTO(a); *et al.*, 2012, COUTO(b), *et al.*, 2016).

Existe muitos curativos para úlceras venosas atualmente, porém, duas revisões feitas pela Cochrane concluíram que os curativos de alginato e espumas não melhoraram a taxa de cicatrização das úlceras e que mais pesquisas são necessárias para que sejam ou não recomendadas (O'MEARA; MARTYN-ST JAMES(a), 2013, O'MEARA, S., MARTYN-ST JAMES(b), 2013). Resultados semelhantes foram observados em curativos hidro coloides (PALFREYMAN; NELSON; MICHAELS, 2007). Também não há evidências que deem suporte ao uso rotineiro de curativos com prata (MICHAELS *et al.*, 2009). O uso de Cadexomer e bandagens impregnadas com óxido de zinco podem apresentar melhor resultado (O'MEARA *et al.*, 2010, STACEY *et al.*, 1997). Em todas essas revisões, o único denominador comum para a melhora do índice de cicatrização é o fato do curativo ser com compressão, seja elástica ou inelástica, sendo que com uma camada de compressão elástica há um índice de cicatrização menor que o de duas, três ou quatro camadas. Os sistemas que continham uma camada elástica possuíam melhor índice de cicatrização que os curativos multicamadas sem compressão elástica no período de um ano de tratamento, não havendo diferença significativa ao longo de 6 meses de tratamento (O'MEARA *et al.*, 2012).

Em um estudo comparativo entre a compressão inelástica ajustável (CirCaid®) e o curativo elástico de quatro camadas, a compressão inelástica se mostrou mais eficaz na melhora do índice de cicatrização (*hazard ratio* de 0,56; com intervalo de confiança de 0,33-

0,96 (BLECKEN; VILLAVICENCIO; KAO, 2005). Os pacientes apresentam maior comodidade para ajustar o nível de compressão (DAMSTRA; PARTSCH, 2013).

A eficácia do uso rotineiro de antibióticos sistêmicos em úlceras venosas não foi demonstrada em uma revisão Cochrane baseada em 25 estudos randomizados. Ademais, houve piora nos índices de cicatrização com o uso prolongado de antibióticos tópicos e sistêmicos. Devido ao aumento crescente da resistência bacteriana, os antibióticos devem ser usados somente em infecções nas úlceras e não nas colonizações (O'MEARA *et al.*, 2010, SCOTTON; MIOT; ABBADE, 2014).

Em um estudo realizado na Universidade de Brasília foi analisado a infecção em rabos de porcos por *Staphylococcus hyicus* que levavam a ulcerações e necrose. Foi feito um tratamento em 7 porcos com cada um dos extratos de *S. cumini* e *C. officinalis*, etanólico, a 20%, pingado a cada 3 dias na lesão, no qual percebeu-se recuperação plena da lesão sem a necessidade de antibioticoterapia sistêmica (SILVA *et al.*, 2016).

1.1. O CUIDADO DA NATUREZA

O *Syzygium cumini* é uma espécie de planta da família *Myrtaceae*, com mais de 4.620 espécies agrupadas em 129 gêneros e em 5 tribos, que se dividem em 2 sessões: a primeira contém as *Myrteas*, que são as lepiospermas e chamaleuceas, e a segunda, as *lecythideas* e a *puniceas* (MIGLIATO *et al.*, 2006). O *Syzygium cumini* é originário da Ásia e pode ser encontrado na Índia subcontinental, além de muitas regiões subjacentes como Bangladesh, Burma, Nepal, Paquistão, Sri Lanka e Indonésia. Tem ampla distribuição nas áreas tropicais e subtropicais, com dispersão nas américas e Austrália. A maior diversidade se encontra da Malásia até nordeste da Austrália (AYYANAR; BABU, 2012). Apresenta 38 sinônimos, a maioria possui elevado grau de confiabilidade, sendo os principais: *Syzygium jambolana*, *Eugenia cumini*, *Eugenia jambolana* Lam, *S. cariophyllifolium* D.C., *Eugenia cariophyllifolium* Lam., *Calyptranthes cumini* (L) Pers., *Calyptranthes jambolana* (Lam) Wild, *Myrtus cumini* L., etc. (THE PLANT LIST, 2016).

No Brasil a planta se apresenta com diversos nomes: jambolão, jamelão, jalão, azeitona, azeitona preta, azeitona roxa, oliva. Nos outros países pode se chamar *jambolan*,

black plum, jamun, java plum, indian blackberry, portuguese plum, Malabar plum, purple plum, Jamaica and damson plum (MIGLIATO *et al.*, 2006, AYYANAR; BABU, 2012).

O jamelão faz parte da medicina Ayurvédica e vem sendo usado há muitos anos na medicina tradicional de diversos países, especialmente Índia e Sri Lanka. Pode ser usado para o tratamento de muitas doenças, principalmente o diabetes. As suas várias partes têm sido utilizadas na medicina popular, a saber:

- Casca – Carminativo, digestivo, atividade antidiarreica, anti-hiperglicêmico, anti-helmíntico, antibacteriano, no tratamento de hemorragias, leucorreias, como antisséptico, para ulcerações bucais, gengivites, estomatites, como anti-inflamatório, no tratamento de queimaduras e como cardiotônico antipirético;
- Folhas – Antibacteriano, tratamento de gengivites, diabetes, constipação, leucorreia, febre, gastropatia, dermatopatia, na inibição do sangramento intestinal, como anti-inflamatório e diurético;
- Frutos – Tratamento da diabetes, faringite, esplenopatia, trato gastrointestinal, adstringente e oralmente para úlceras de estômago, carminativo, tratamento de diarreia aguda e crônica, como anti-inflamatório, antipirético e no tratamento de gengivites;
- Sementes – Hipoglicemiante, anticonvulsivante, adstringente e tratamento da obstipação, como anti-hemorrágico, anti-inflamatório, bactericida, no tratamento da diarreia, disenteria e hipertensão;
- Flores – Atividade antibiótica;
- Raiz – Antiemético, aumentar a lactação em lactentes (MIGLIATO *et al.*, 2006, SRIVASTAVA; CHANDRA, 2013, MORTON, 1987).

De acordo com Turatti (2008), foi observado que a citotoxicidade apresentou índice de morte celular de IC₅₀ na concentração de 400,0 µg/mL do extrato de *S. cumini*. A frequência de micronúcleos, em células da medula óssea de camundongos, não demonstrou efeito mutagênico em 24 e 48 horas após administração do extrato seco dos frutos de *S. cumini*. O ensaio do micronúcleo em *T. pallida*, realizado para a avaliação da mutagenicidade demonstrou efeito mutagênico nas concentrações de 1.250,0 e 2.500,0 µg/mL. O teste de Ames não detectou mutagenicidade. A genotoxicidade, avaliada pelo ensaio do cometa, foi positiva para as concentrações de 25,0; 50,0 mg/kg para o tempo de 24 horas.

O controle microbiológico do extrato seco dos frutos de *S. cumini* e das formulações de sabonete líquido, de gel e da emulsão não-iônica, demonstrou ausência de crescimento microbiano de *Salmonella* sp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Na contagem do número total de bactérias e de fungos ocorreu crescimento inferior a 10 UFC/g de amostra, valor aceito pelos compêndios oficiais. Para a determinação da concentração bactericida e fungicida mínima do extrato, a maior sensibilidade apresentada foi na concentração de 78,1 µg/mL frente à *S. epidermidis*. Para os microrganismos *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. krusei*, as concentrações necessárias foram de 312,5; 625,0 e 625,0 µg/mL, respectivamente. Para os demais microrganismos como *E. coli*, *C. albicans* e *C. parapsilosis*, a atividade foi considerada baixa. Nas determinações da concentração bactericida e fungicida mínima das formulações propostas com o extrato, observou-se que o sabonete líquido adicionado de extrato apresentou maior atividade. Para o teste de desafio para bactérias, as formulações com o extrato apresentaram atividade conservante significativa quando comparadas às formulações isentas do extrato. O extrato se apresentou ineficaz neste tipo de ensaio realizado para fungos. O mesmo extrato dos frutos de *S. cumini* mostrou-se seguro sob o ponto de vista toxicológico, quando aplicado nas concentrações propostas. Seu emprego como conservante foi detectado, somente, frente a algumas espécies de bactérias Gram positivas, não apresentando adequada atividade frente aos fungos e a bactérias Gram negativas. Assim, é possível ver nesse trabalho um potencial uso dermatológico do *S. cumini*.

Em camundongos verificou-se que o uso oral de extrato hidro alcoólico de *S. Cumini* não apresentou nenhuma toxicidade aguda ou crônica nas doses de 1-9 6g/kg via oral por 30, 60, 180 dias. Em ratos com as doses de 0,1, 1 e 2g/kg via oral também não apresentou nenhuma morte ou toxicidade em 30, 60 ou 180 dias. Somente o uso 2g/kg intraperitoneal é que apresentou morte de ratos. Na investigação de toxicidade crônica, os exames bioquímicos se alteraram levemente no Período de 30 dias com discreta queda de uréia e creatinina e pequena elevação de fosfatase alcalina. Os exames hematológicos bem como a análise histopatológica dos tecidos (fígado, pulmões, rins, estômago, intestino, coração e pâncreas) não mostraram nenhuma toxicidade (SILVA, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

Descobrir uma substância que tenha poder de cicatrização, com ação bactericida, anti-inflamatória e cicatrizante, de baixo custo e baixo risco de reação alérgica tem sido uma meta para quem lida com o tratamento das úlceras de estase, uma vez que Scotton e Abbade (2014) mostram em seu trabalho que episódios de infecção, baixa aderência ao tratamento de compressão, tratamento antibiótico terapêutico prolongado, sistêmico ou tópico, são fatores independentes que influenciam a cicatrização de úlceras venosas crônicas. Encontra-se na farmacopeia brasileira a planta *Syzygium cumini* ou *S. jambulanum*, popularmente conhecida como jamelão, que demonstrou ser uma substância potencial que atende a essas necessidades, pois apresenta atividade antibacteriana, (MALVEZZI, 2010, VIEIRA *et al.*, 2012, AMAL; SAMI; FAROUK, 2013, OLIVEIRA *et al.*, 2007, NASCIMENTO *et al.*, 2000), antioxidante (AMAL; SAMI; FAROUK, 2013, ZHI; LIANG; YI, 2008, FARRUKH, 2012), antiproliferativo, anti-inflamatória (SIANI *et al.*, 2013, SRIVASTAVA; CHANDRA, 2013) e antitumoral (FARRUKH, 2012).

O extrato de *Syzygium cumini* tem sido utilizado já por décadas em nossa farmacopeia para os diversos usos acima descritos, inclusive dermatológico, como gel cicatrizante formulado em farmácias de manipulação. Nenhum estudo clínico, porém foi feito até hoje para comprovar a eficácia dessa formulação.

Encontramos em nosso ambulatório (Cirurgia Vascular, Hospital Regional da Asa Norte - HRAN), um alto número de paciente que, por suas características socioculturais, tem dificuldades no acompanhamento dos curativos. Além disso, o sistema público de saúde do Distrito Federal, que, por vezes, é o único recurso disponível para a população socioeconomicamente desfavorecida, não oferece material curativo compressivo de multicamadas, tampouco dispõe de pessoal treinado para a confecção desse tipo de curativo. Placas de alginato e hidrocoloides de fácil colocação poderiam ser uma alternativa, porém, seus elevados custos, conforme revisão referida acima, não apresentam vantagens na cicatrização das úlceras.

2.1 PERGUNTA DA PESQUISA

Considerando isso, a pergunta principal da pesquisa se formou: qual poderia ser um produto encontrado em abundância, regionalmente, de baixo custo, de fácil aplicação e que tenha, no mínimo, a mesma eficácia dos curativos padronizados na Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES/DF que possa reduzir a contaminação das feridas sem o uso de antibióticos, bem como diminuir a dor do paciente?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Testar a eficácia e segurança do curativo de hidro coloide com extrato de *Syzygium cumini* na cicatrização de úlceras venosas crônicas em comparação ao curativo padrão de hidro coloide (curativo padrão).

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar a velocidade de cicatrização entre os curativos padrões de hidro coloide com e sem o extrato de *Syzygium cumini*.
- Avaliar a ação anti-inflamatória de curativos de hidrocoloide com e sem extrato de *Syzygium cumini* em indivíduos com úlceras por meio de avaliação clínica, pela dor, conforme Escala Visual Analógica – EVA (anexo XVII).
- Avaliar qualidade de vida de indivíduos com úlcera venosa em tratamento com curativos hidrocoloide com e sem extrato de *Syzygium cumini* mediante aplicação do questionário CCVUQ, do ano 2000, na sua versão traduzida e adaptada para o Brasil, de 2016 (anexo XVI).
- Avaliar a ação antimicrobiana de curativos de hidrocoloide com e sem extrato de *Syzygium cumini*, a partir de fragmentos de pele (biópsia), em meios de cultura de úlceras colonizadas/infectadas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, triplo cego, com 2 braços: A) curativos padrão de hidrocoloides com extrato de *Syzygium Cumini* com compressão, B) curativos de hidrocoloides padrão com compressão, oferecidos pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal aos seus pacientes, entre fevereiro de 2018 a agosto de 2020 no Hospital Regional da Asa Norte, Distrito Federal, Brasil. Os pacientes foram acompanhados desde a visita 1 até a cicatrização ou encerramento do estudo a cada 15 dias. Foram estimados 50 pacientes em cada braço, randomizados aleatoriamente, estimando-se uma perda de aproximadamente 10% durante o trabalho.

Neste trabalho foi utilizado o extrato alcoólico fornecido pela empresa Distriol Extração Vegetal®, localizada em São Paulo – SP. O estabelecimento foi selecionado por emitir laudo de utilização em uso Cosmético/dermatológico.

Na análise cromatográfica HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) feita no departamento de Farmácia da UnB, o marcador identificado foi a catequina.

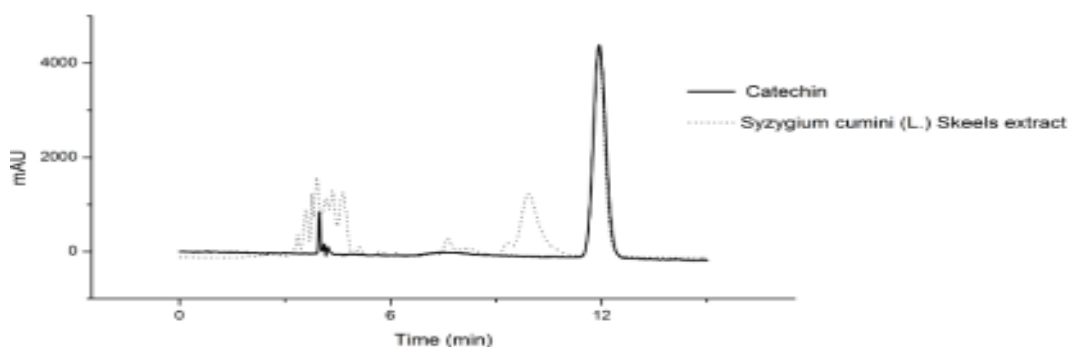


Figura 1: Extração da catequina pela análise cromatográfica HPLC, Distrito Federal, Brasil, 2017.

Os participantes da pesquisa foram esclarecidos sobre os procedimentos do estudo e convidados a participar. Os que concordaram foram submetidos aos procedimentos de triagem e preencheram a sua ficha clínica (anexo I), constando:

- Avaliação de elegibilidade;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (anexo XIX);
- Informação de exames laboratoriais: hemograma, glicemia de jejum, HgA1c (hemoglobina glicada), bilirrubinas, TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), TGP, creatinina, ureia, albumina sérica;
- Resultado da coleta de fragmento da ferida para cultura;
- Registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm²/dia);
- Eco Doppler venoso (feito na visita de triagem ou agendado até no dia da randomização).
- Aplicação do *Charing Cross Venous Ulcer Questionary* sua na versão traduzida e adaptada para o Brasil (anexo XVI);
- Questionário para avaliação da dor EVA (anexo XVII).

Foi avaliada uma formulação de hidrogel contendo o extrato de jambolão. Para a formulação base foram utilizados carboximetilcelulose sódica, propileno glicol, EDTA-dissódico (*ethylenediaminetetraacetic acid*), metil parabeno, propilparabeno e água de acordo com a Tabela 1. A adição do extrato hidroalóolico ao hidro gel se deu na proporção 1:1 (Tabela 2). As características da formulação foram observadas na Figura 2 e Tabela 3. O pH final do gel de jambolão foi de 5,51, enquanto o pH do gel base (controle sem extrato) foi de 6,03.

Tabela 1. Composição da formulação base

Componente	%	Função
Carboximetilcelulose sódica	5,0	Polímero doador de viscosidade
Propilenoglicol	20,0	Umectante
EDTA-dissódico	0,1	Quelante
Metilparabeno	0,5	Conservante

Propilparabeno	0,15	Conservante
Água Milli-Q	q.s.p 100,0	Veículo

Tabela 2. Formulação jambolão (gel com extrato)

Componente	%	Função
Gel base de CMC (Carboxi-Metil-Celulose)	50,0	Veículo
Extrato de jambolão	50,0	Ativo



Figura 2: Aspecto visual do extrato hidro alcoólico de jambolão (A), gel base de CMC (B) e gel com extrato de jambolão (C).

Tabela 3. Características organolépticas das formulações desenvolvidas.

Características	Gel base	Gel de jambolão
Aspecto	Homogêneo	Homogêneo
	Translúcido	Translúcido
Cor	Incolor	Castanho
Odor	Característico	Característico
Sensação ao tato	Liso	Liso

4.1.2. Monitoração de adesão do participante e desvios de protocolo

O pesquisador avaliou a adesão por parte do participante aos procedimentos especificados neste protocolo. O pesquisador e a coordenadora de estudos conferiram a realização desses procedimentos e relatou suas observações em relatórios. Caso houvesse desvios de protocolo por parte do participante ou da equipe do centro, foram adotados os procedimentos abaixo:

- Novo treinamento da equipe dos centro;
- Reforço no treinamento do sujeito/cuidador;
- Retirada do participante do estudo caso a violação fosse repetida e não respondida ao treinamento, comprometendo assim o estudo;
- Avaliação da viabilidade técnica da execução do projeto.

O estudo foi feito com pacientes do serviço de Cirurgia Vascular do HRAN, bem como com pacientes referenciados dos centros de saúde do DF. Foi feito em nível ambulatorial dentro do horário normal de atendimento aos pacientes, com horários pré-agendados. A preparação da medicação de fitoterápicos foi feita na Farmacotecnica® e doada ao investigador. O equipamento para a execução do eco Doppler (MyLab 50 – Esaote) foi o da unidade de Cirurgia Vascular do HRAN e os exames foram agendados dentro do horário normal de atendimento. O sistema de compressão CirCaid® Juxtalite/Medi foi financiado pelo fomento Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal/FAP, bem como o restante do material para curativo. A chefia imediata se comprometeu em liberação de parte da carga horária para a execução do projeto. Dessa forma, não foram observados impeditivos técnicos para que o projeto terminasse em bom termo.

4.2. LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo foi desenvolvido no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN, localizado no bairro Asa Norte, Distrito Federal, Brasil. O HRAN é um hospital 24 horas que oferece atendimento de emergência e urgência nas especialidades de Cirurgia Geral, Clínica Médica, Odontologia, Ginecologia e Obstetrícia,

Oftalmologia, Pediatria, Queimados, Cirurgia Plástica, além de serviços de internação e ambulatório. Fundado em 1984, o hospital atende a população do Distrito Federal e entorno, mas recebe também pacientes que buscam cuidados médicos de todo o país.

4.3. POPULAÇÃO

Foram incluídos 95 pacientes do ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) do Distrito Federal, DF, Brasil, entre fevereiro de 2018 a agosto de 2020, de sexo masculino e feminino, todos maiores de 18 anos, portadores de úlceras venosas em membros inferiores com mais de 2 semanas de duração, úlceras maiores que 3cm², sem limite máximo de tempo, tamanho ou idade.

Os critérios de exclusão utilizados foram: úlcera com necessidade clínica de uso de antibiótico terapia sistêmica ou que tenham usado antibiótico terapia há menos de 2 semanas, úlceras que acometeram a musculatura e tendões (estágio IV da IAET – *International Association of Enterostomal Therapy*), mulheres grávidas ou em amamentação, mulheres com potencial de engravidar e que não estivessem em uso de método anticoncepcional aceitável (uso de anticoncepcionais, método de barreira com gel espermicida, abstinência sexual até 2 semanas após a última administração da medicação, menopausa, histerectomizadas, ligadura tubária), leucocitose > 11.000 leucócitos, pacientes com infecção sistêmica, índice de pressão tornozelo/Braço (ITB) < 85, doenças clinicamente significativas que dificultassem a cicatrização, incluindo doenças hepáticas, renais, autoimunes, reumáticas, hematológicas, neurológicas, câncer (exceto de pele não melanoma), insuficiência renal com *clearance* de creatinina < 30ml/min, insuficiência hepática definida como bilirrubina > 2mg/dL ou albumina sérica < 25g/L, HbA1c >9%, hemoglobina < 10g/dL, hematócrito < 30%, plaquetas < 100.000/mm³, albumina sérica < 3,0g/dl, reação alérgica conhecida a algum dos componentes utilizados nos curativos, úlcera que não conseguiu ser caracterizada como de origem venosa, uso crônico de corticoides (>15 dias) ou quimioterápico, edema de MMII (membros inferiores) relevante de origem cardíaca ou sistêmica outra que não a insuficiência venosa, cultura positiva com mais de 100.000 colônias/g de tecido, pacientes com dificuldade geográfica de fazer o acompanhamento ambulatorial ou qualquer outro critério que o investigador considere alta probabilidade de

abandono do tratamento, pacientes com reação alérgica conhecida a algum dos componentes utilizados nos curativos, úlcera que não conseguiu ser caracterizada como de origem venosa, participação de qualquer outro estudo clínico no último ano. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o programa *GPower* e foram utilizados os seguintes parâmetros:

- Teste t de *Student* para amostras independentes;
- Alocação igualitária de participantes;
- Teste bicaudal;
- Erro tipo I de 5%;
- Erro tipo II de 20%;
- Poder do teste estatístico de 80%;
- Tamanho do efeito de 28% com desvio padrão de 1.68, baseado nos resultados de cicatrização obtidos por Weller et al (WELLER et al., 2012).

Com os critérios supracitados, o tamanho total da amostra foi calculado em 88 (oitenta e oito) participantes, isto é, 44 pacientes por grupo.

4.3.1. Randomização e ocultamento

Na Visita 01 – V1 o pesquisador confirmou a elegibilidade e o participante recebeu um código alfanumérico, de acordo com a randomização previamente realizada pela estatística (RANDOM.ORG©). Cada código correspondeu a um grupo de randomização (hidro coloide ou hidro coloide + *Syzygium*).

A randomização foi feita em blocos de quatro participantes e gerada a sequência de números através do site RANDOM.ORG© no serviço de randomização aleatória de números inteiros. Foram tomados os seguintes cuidados para minimizar os vieses:

- A randomização foi feita somente após confirmação da elegibilidade;
- A identificação da medicação fornecida aos participantes foi feita com códigos e as embalagens foram as mesmas com características de consistência, cor e odor, para garantir que o participante e membros do estudo não fossem capazes de distinguir qual o produto oferecido;
- Os kits para a troca dos curativos possuíam rigorosamente os mesmos materiais.

4.4. COLETA DE DADOS

Na visita 0 (V0) de triagem, todos os pacientes foram submetidos a eco Doppler colorido para confirmação de doença venosa, mensuração do índice tornozelo/braço, exames laboratoriais (hemograma, glicemia, HgA1c, TGO, TGP, bilirrubinas, ureia, creatinina, Albumina sérica), coleta de cultura de fragmento da ferida após lavagem da ferida com solução fisiológica e Clorexidina Degermante e biópsia com *punch* n° 4, sendo repetida após 15 dias de tratamento na visita 2 (V2).

Na visita 1 (V1), após randomização aleatória feita pelo sistema RANDOM.ORG© em grupos de 4, foram coletados os dados antropométricos e história clínica, a saber: peso, altura, cálculo de Índice de Massa Corporal – IMC, pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura, tempo de doença, tratamentos prévios, medicações concomitantes, comorbidades, registro fotográfico da lesão, a 27cm de distância e cálculo de sua área com o programa Image© versão J 1.3.1, da *National Institutes of Health*, Estados Unidos da América. Foi aplicado na mesma visita o questionário de qualidade de vida CCVUQ, e repetido após 12 a 14 semanas de tratamento (visita 8) e feita a avaliação da dor conforme Escala de Dor Analógica (EVA).

Foi realizado o primeiro curativo com o gel de *Syzygium cumini*, gaze e crepom. Foi orientado a colocação da bota Circaid Juxtalite© de panturrilha e pé em compressão de 40mmhg. Os retornos dos pacientes aconteceram a cada 15 dias, momento que se dava a avaliação da ferida, registro de eventos adversos, uso de medicamentos concomitantes, registro da dor, registro fotográfico e cálculo do índice de cicatrização através da fórmula: $(\text{área inicial} - \text{área final}) \times 100 / \text{área inicial}$.

Coleta de dados: História clínica dos sujeitos, peso, altura, cálculo do IMC, idade, sexo, pressão arterial, frequência cardíaca, medicações concomitantes e reações alérgicas.

Todos os sujeitos que preencheram todos os critérios de inclusão e não tiveram nenhum critério de exclusão foram randomizados e alocados em algum dos 2 braços.

4.4.1. Visita 01 (V1) - Visita de randomização (15 dias +/- 3 dias após V0)

Nesse momento foram avaliados os exames de segurança e verificados os critérios de inclusão e exclusão, logo após, foi entregue o código de randomização. Posteriormente foi realizado o registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm^2/dia). Após ter sido feito o primeiro curativo, o participante ou acompanhante/cuidador foi treinado quanto aos procedimentos para a troca, que pode ser feito em domicílio ou em centro de saúde previamente cadastrado e treinado. Foi feita a dispensa do material necessário para a troca dos curativos, dispensa de formulários a serem preenchidos durante a troca de curativos, como formulário de avaliação da dor (EVA), a avaliação do uso de medicamentos concomitantes, avaliação de eventos adversos e entrega do cartão do participante.

4.4.2. Visita 02 a 12 (V2 a V12) - Visitas intermediárias (feitas a cada 15 dias, +/- 3 dias)

Nestas oportunidades foram feitas a avaliação da dor, avaliação do uso de medicamentos concomitantes, avaliação de eventos adversos, registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm^2/dia), e coleta do fragmento de pele para cultura da ferida, caso ainda não tivesse cicatrizado na V2.

4.4.3. V8/ VF - Visita de 13 semanas ou visita final - caso a cicatrização se dê antes da 13ª semana

Foi realizada a coleta de exames laboratoriais: hemograma, glicemia de jejum, HgA1c, creatinina, ureia, albumina sérica, TGO, TGP, bilirrubinas, avaliação da dor, avaliação do uso de medicamentos concomitantes, avaliação de eventos adversos, registro fotográfico da úlcera para cálculo do índice de cicatrização (mm^2/dia), caso ainda não tivesse cicatrizado e aplicação do questionário CCVUQ.

4.5. AVALIAÇÕES

4.5.1. Periodicidade

O participante da pesquisa foi acompanhado no ambulatório pelo investigador a cada 15 dias (+ou- 3 dias), ou sempre que necessário, pelo período de 28 semanas, quando foi feita a análise de porcentagem de úlceras cicatrizadas, porcentagem de redução da área da úlcera venosa e do índice de cicatrização em mm²/dia. O cálculo da porcentagem de redução da área da úlcera venosa foi feito com a seguinte Formula: $[(\text{área inicial} - \text{área final}) \times 100] / \text{área inicial}$. O paciente foi orientado a fazer os curativos no posto de saúde ou em domicílio e levou consigo o material necessário para o curativo. Para os casos nos quais a cicatrização não se deu até a 28^a semana, o paciente foi acompanhado regularmente até a completa cicatrização da úlcera ou término do trabalho.

4.5.2. Avaliação da ferida

Foi feito o registro fotográfico para análise morfométrica, utilizando uma câmera digital com tripé, mantida a uma distância de 27 cm da ferida, com câmera Sony DSC HX200V de 18,2 megapixels. As imagens foram digitalizadas em microcomputador, com o auxílio do *software* Image© versão J 1.3.1, da *National Institutes of Health*, Estados Unidos da América. No início de tratamento, calculou-se a medida do diâmetro da ulceração e a área em mm² para cálculo do índice de cicatrização (mm²/dia). Essa medida foi feita a cada 15 dias até a Visita 14. Para os casos em que a cicatrização se deu antes da visita seguinte, foi solicitado ao participante da pesquisa que registrasse em seu cartão o dia em que considerou a ferida cicatrizada.

4.5.3. Avaliação da dor

A cada visita foi aplicado pelo pesquisador ou por membro de sua equipe designado para tal um questionário de avaliação da dor segundo a escala EVA até a V8 (anexo XVII).

4.5.4. Avaliação da qualidade de vida

Na visita de triagem e na visita da 13ª semana ou visita final, caso a cicatrização se de antes das 13 semanas, foi aplicado o questionário *Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire*. Este questionário foi preenchido pelo participante em ambiente tranquilo e privado, no qual o participante não sofresse nenhum tipo de pressão, assédio ou constrangimento (anexo XVI).

4.5.5. Avaliação de eventos adversos

A cada visita o participante foi questionado sobre a ocorrência de eventos adversos e classificado segundo o manual de boas práticas de pesquisa clínica (*Good Clinical Practices – GCP*). Quanto à relação do evento adverso com a medicação da pesquisa, foi utilizado o protocolo no anexo XV.

4.6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Foi feita a medida do peso em balança calibrada pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO, calculando-se até 2 casas decimais com o participante com o mínimo de roupa possível.

4.6.1. Medida de pressão arterial (PA)

A PA foi verificada com esfigmomanômetro BD (Becton Dickinson), calibrado pelo INMETRO, com o sujeito deitado em ambiente calmo e com temperatura agradável após cinco minutos de repouso. Foram feitas duas medidas e calculada a média. Caso a diferença entre as medidas fosse >10mmhg, o processo seria reiniciado.

4.6.2. Medida de frequência cardíaca (FC)

Foi verificada a frequência cardíaca tomando o pulso do participante após repouso de 5 minutos em ambiente calmo e com temperatura amena. A medida foi expressa em batimentos por minuto (bpm).

4.6.3. Medida da temperatura

A temperatura foi verificada em graus Celsius em região axilar até uma casa depois da vírgula, com termômetro com atestado de calibração e dentro do prazo de validade.

4.6.4. Medidas do índice tornozelo/braço (ITB)

O participante ficou em repouso, deitado por no mínimo cinco minutos, e as pressões verificadas com Doppler de ondas contínuas e esfigmomanômetro calibrado pelo INMETRO. As medidas seguiram a seguinte ordem: Membro Superior Esquerdo – MSE, Membro Inferior Esquerdo – MIE, Membro Inferior Direito – MID, Membro Superior Direito - MSD. Foram feitas duas avaliações nos membros superiores e calculada a média. Caso houvesse discrepância de 10mmhg ou mais entre as duas medidas, o processo seria repetido.

Nos membros inferiores foram feitas duas medidas em cada sítio, a saber, Tibial Posterior - TP e Pediosa - P. Foi considerada para o cálculo aquela de maior valor médio. O cálculo do Índice Tornozelo-Braço - ITB foi feito com a fórmula: maior média encontrada em cada membro inferior/menor média dos membros superiores. Assim, teríamos um ITB para o MID e um para o MIE.

O manguito do esfigmomanômetro foi colocado o mais distal possível da perna, de preferência em tornozelo se assim a úlcera o permitisse.

4.6.5. Cultura

4.6.5.1. Coleta de material biológico

Foi feita uma lavagem extensiva da ferida com soro fisiológico a 0,9% e clorexidina degermante a 2%. A coleta do fragmento da borda lesão foi realizado com *punch* dermatológico nº 4, com profundidade de 0,5mm. O armazenamento foi feito em tubo seco de vidro, esterilizado por autoclave ou método similar e mantido em temperatura ambiente até 4 horas, não refrigerado e catalogado o número de randomização do participante, registro SES/DF, número da amostra, data e hora.

4.6.5.2. Cultivo do material

Foi utilizado:

- 1 placa ágar-sangue;
- 1 placa ágar-Mac Conkey;
- 1 meio frasco com meio de enriquecimento tioglicolato;
- Alça bacteriológica.

Feito o esfregaço do fragmento de tecido coletado na parte superior de cada placa e semeado em zigzague com parte central linear, incubou-se em estufa a 35°C (+ 1 ou - 1 grau Celsius).

4.7. INTERPRETAÇÃO

A primeira leitura foi feita em 24 horas de incubação. Quando houve crescimento bacteriano em uma ou duas placas, a(s) colônia(s) foi identificada pelo método de automação VITEK 2 ou *Microscan Walkaway*. Após 48 horas, nos casos em que não houve crescimento,

as placas utilizadas foram desprezadas. Nos casos em que houve pequeno crescimento em uma das placas (poucas colônias), foi observada a turbidez do tioglicolato. Nos casos em que não houve turbidez, foi considerado contaminação do meio. Para as múltiplas colônias diferentes na mesma placa foi indicado repicar em placas diferentes cada colônia para obtenção do isolado microbiano e para situações em que se observou o crescimento microbiano de até 4 colônias de bactérias diferentes no mesmo meio, principalmente nos casos de gram negativos. Para identificação final da bactéria utilizou-se o aparelho de automação. Foram isolados os casos de *Streptococcus sp* e encubados em ambiente enriquecido com dióxido de carbono – CO₂.

4.8. CURATIVOS

Os curativos foram feitos a cada visita, com limpeza rigorosa com soro fisiológico, cobertura da área da úlcera com o gel, aposição de gaze e cobertura com faixa de crepom. Após a cobertura com crepom foi feita a compressão com CirCaid® Juxtalite/Medi. O curativo foi trocado a cada 7 dias, ou sempre que necessário pelo acúmulo de secreção.

4.9. COLETA DE SANGUE

Foi feita na visita de triagem e na visita final. O participante deveria estar sentado, com o braço escolhido pela melhor veia para punção e apoiado. Foi utilizado material estéril, descartável e a vácuo, conforme técnica padrão dos laboratórios.

4.10. EXECUÇÃO DO ECODOPPLER COLORIDO

O exame de eco Doppler colorido foi feito em todos os pacientes para se determinar se a ulceração teve como causa a insuficiência venosa. Foi realizado entre a visita de triagem e a visita de randomização. A técnica de exame foi escrita no anexo XVII.

4.11. RISCOS

Os riscos foram os inerentes aos dos curativos, isto é, apresentação de alguma reação

alérgica a algum dos componentes do gel fabricado. Foi atentado para o fato de que os hidrocoloides apresentam muito baixo índice de reação alérgica relatados e que o extrato de jambolão não ter registrado até o presente momento reações alérgicas graves na literatura, demonstrando, inclusive, propriedades antialérgicas.

Esclareceu-se também que temos nos critérios de descontinuação descritos abaixo que se a ferida apresentasse piora, o paciente seria retirado do trabalho e tratado da maneira que o investigador achar mais adequada.

4.12. BENEFÍCIOS

Não houve nenhum tipo de compensação financeira aos participantes. Os benefícios que se esperaram foram o de diminuição do tempo de cicatrização, diminuição do índice de contaminação da ferida e, por conseguinte, a diminuição da dor nas feridas.

4.13. CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

O estudo foi descontinuado nos casos em que houve:

- Manifestação do participante ou de seu representante legal solicitando a descontinuação de sua participação no estudo;
- Eventos adversos e/ou sintomas e/ou sinais de toxicidade, a critério do investigador;
- Qualquer condição em que, na opinião do investigador, fosse vantajoso para o participante não cumprir os procedimentos especificados no protocolo, como a piora do ferimento com o tratamento instituído e a necessidade de mudança da terapêutica;
- Surgimento de sinais/sintomas de infecção que necessitasse de antibiótico terapia sistêmica;
- Ausência de 2 ou mais visitas intermediárias que impossibilitassem a avaliação do produto em estudo.

4.14. ANÁLISE DE DADOS

O tamanho da amostra foi estimado com base em um poder beta de 80% e alfa de 5%, uni caudal. O cálculo amostral baseou-se nos dados encontrados no estudo publicado por Weller et al. (2012), no qual foram randomizados 44 pacientes portadores de úlcera venosa crônica em dois grupos: um grupo em uso de curativo em 3 camadas e um grupo em uso de atadura inelástica (*short stretch*). Neste comparativo, o número de úlceras cicatrizadas foi maior no grupo em uso de curativo com 3 camadas (17/23 [74%] vs. 10/22 [46%]) ($p = 0.05$). Diante dos critérios citados, considerando uma diferença percentual de 28% entre os dois grupos e um desvio padrão de 1,64, o tamanho total da amostra foi estimado em 88 (pacientes).

A distribuição das variáveis e sua normalidade foram avaliadas por meio de histogramas, diagramas de dispersão e dos testes de Kolmogorov-Smirnoff e Shapiro-Wilk. As variáveis foram separadas de acordo com o tratamento recebido durante o estudo clínico randomizado, sendo a análise estatística realizada de maneira cega (tratamentos descritos como A ou B).

Ao longo do estudo foram arrolados 95 pacientes, 5 deles foram retirados por perda de acompanhamento (*follow up*), sendo 4 do grupo A e 1 do grupo B, restando 90 pacientes, randomizados na proporção de 44 (tratamento A) e 46 (tratamento B). Para comparação entre os grupos foram utilizados testes de qui-quadrado para variáveis categóricas, teste de “t” de *Student* para variáveis numéricas de distribuição normal e teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas de distribuição não paramétricas.

As relações entre o desfecho primário e as demais variáveis foram: sexo, idade, Índice de Massa Corporal – IMC inicial, IMC final, Pressão Arterial Sistólica – PAS inicial, Pressão Arterial Diastólica – PAD final, Frequência Cardíaca – FC inicial, FC final, temperatura inicial e temperatura foram analisadas por meio de modelos regressão logística em arranjo *stepwise* com escalonamento progressivo, de modo a incluir até 4 variáveis. O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância dos coeficientes para o modelo proposto e o teste de Razão de Verossimilhanças foi utilizado para avaliar a significância dos coeficientes e para fins de ajuste dos modelos aos dados.

Para análise do desfecho primário, isto é, a cicatrização da ferida até a 14ª visita (média de seguimento de 198.4 ± 214 dias), foram utilizados os testes não paramétricos de desfechos de grupos de Kaplan-Meier (testes *Log-rank*) e regressões de Cox - mediante análise uni e multivariada - para fatores de risco proporcionais tempo-dependentes.

Na análise multivariada, foram simulados dois modelos (*stepwise*) sendo o primeiro ajustado para as variáveis: idade, IMC inicial e área da ferida. Ao ajuste do segundo modelo, além das variáveis anteriores, acresceu-se a variável presença de cultura positiva para pseudomonas. Foram calculados os *hazard ratios* (razões de risco) e intervalos de confiança (95%) com base na presença ou ausência do desfecho primário ao longo do tempo de seguimento.

Os dados foram apresentados sob a forma de média \pm desvio padrão para os dados normalmente distribuídos e como mediana (25° - 75° percentis) para os dados não paramétricos. O valor de $p = 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados com o programa computacional R Studio e R, versão 4.0.1 (*R Development Core Team*, Nova Zelândia).

4.15. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – CEP/FEPECS, conforme parecer consubstanciado nº 2.137.573, de 26 de junho de 2017. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE antes do início do trabalho (anexo XIX).

5. RESULTADOS

Foram incluídos 95 pacientes do ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) do Distrito Federal, DF, Brasil, entre fevereiro de 2018 a agosto de 2020. A perda de *follow-up* foi de 4 pacientes no grupo A e 1 no grupo B, restando 44 pacientes no grupo A e 46 no grupo B. As características dos pacientes foram semelhantes quanto à idade, pressão arterial, IMC, temperatura e frequência cardíaca. O grupo B apresentou uma proporção maior de homens, porém, sem significância estatística (50,0% versus 29,5%, $p = 0,078$). O tempo decorrido do início da úlcera até a visita 1 foi diferente entre os grupos: mediana de 24,0 meses (IQ25-75%: 6,0-60,0) no grupo A e de 12,0 meses (IQ25-75%: 5,75-36,00) no grupo B, porém sem significância estatística, $p = 0,590$, Tabela 4.

Tabela 4. Características dos participantes do estudo no início (*baseline*)

	Tratamento A (N= 44)	Tratamento B (N=46)	Valor de p
Características basais e finais			
Sexo masculino, n (%)	13 (29,5)	23 (50,0)	0,078
Idade, média (DP)	57,4 (12,2)	58,1 (14,1)	0,827
IMC inicial, média (DP)	31,7 (7,2)	31,3 (6,1)	0,805
IMC final, média (DP)	31,1 (6,1)	31,1 (6,7)	0,961
PAS inicial, média (DP)	139,0 (20,3)	136,0 (20,8)	0,502
PAD inicial, mediana (IQ25-75%)	90,0 (74,0-91,5)	90,0 (80,0-100,0)	0,610
PAS final, média (DP)	136,3 (19,5)	132,7 (16,6)	0,397
PAD final, média (DP)	84,8 (14,4)	87,5 (14,2)	0,425
FC inicial, média (DP)	70,7 (10,7)	69,0 (11,9)	0,507
FC final, média (DP)	70,5 (10,4)	69,6 (12,4)	0,742
Temperatura inicial, mediana (IQ25-75%)	36,00 (35,73-36,50)	35,8 (35,5-36,1)	0,018
Temperatura final, mediana (IQ25-75%)	35,95 (35,52-36,20)	35,9 (35,4-36,1)	0,656
Tempo úlcera (meses), mediana (IQ25-75%)	24,00 (6,00-60,00)	12,0 (5,8-36,0)	0,590

Abreviaturas: DP - Desvio padrão, IQ25-75% - Intervalo interquartil 25-75%, IMC - índice de massa corporal, PAS - Pressão Arterial Sistólica, PAD - Pressão arterial diastólica, FC - frequência cardíaca.

Quanto aos resultados das culturas, 96,7% apresentaram cultura positiva em V1 e/ou V2, sendo que *Pseudomonas aeruginosa* apareceu em 45,5% do grupo A e 26,1% do grupo B, sendo totalizado 35,5% dos pacientes, tanto isoladamente, quanto associada a outras bactérias, Tabela 5.

Tabela 5. Resultados das culturas na visita 1 (V1) e visita 2 (V2)

	Tratamento A (N= 44)	Tratamento B (N=46)	P
Bactérias, n (%)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (61,4)	31 (67,4)	0,591
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (45,5)	12 (26,1)	0,102
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (18,2)	8 (17,4)	1,000
<i>Enterobacter spp</i>	4 (9,1)	9 (19,6)	0,142
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (9,1)	6 (13,0)	0,794
<i>Morganella morganii</i>	3 (6,8)	4 (8,7)	1,000
<i>Klebsiella spp</i>	4 (9,1)	1 (2,2)	0,331
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2,3)	2 (4,3)	1,000
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (4,5)	0 (0,0)	0,814
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	2 (4,3)	0,494
<i>Streptococcus spp</i>	1 (2,3)	1 (2,2)	1,000

As doenças concomitantes mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (n = 43, 47,7%), trombose venosa profunda (TVP) (n = 18, 20 %) e *diabetes mellitus* (n = 11, 12,2 %), Figura 3.

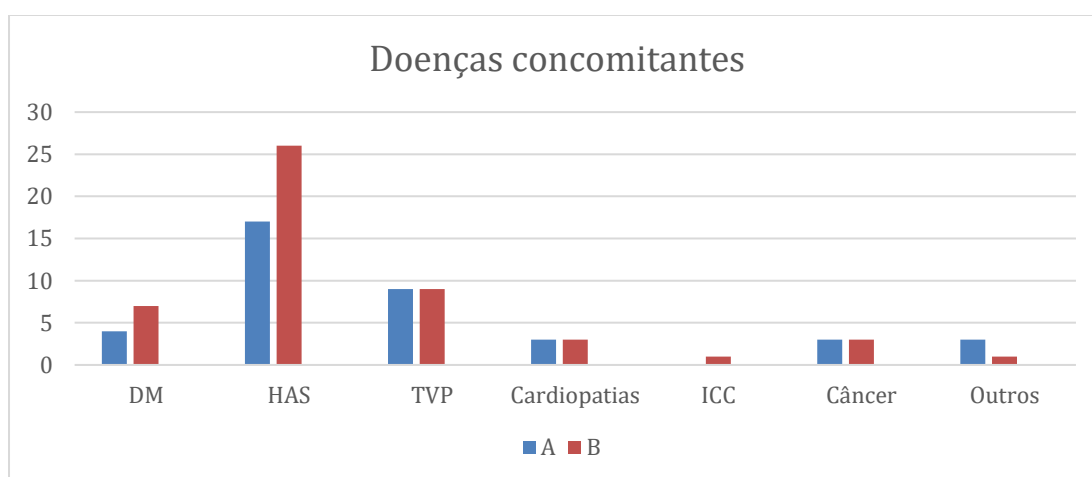


Figura 3: Doenças concomitantes.

Abreviaturas: DM - diabetes mellitus; HAS - hipertensão arterial sistêmica; TVP - trombose venosa profunda; ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

As medicações concomitantes estão descritas na Figura 4, sendo as medicações anti-hipertensivas as mais encontradas (n = 58).

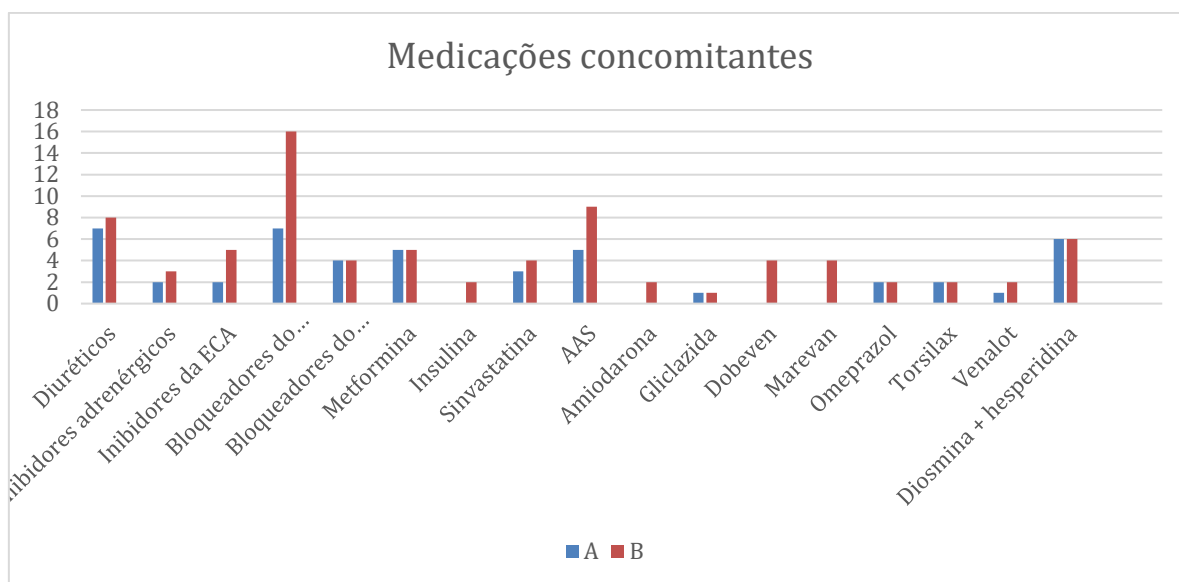


Figura 4: Medicações concomitantes.

Abreviaturas: ECA: enzima conversora da angiotensina; AT1 – bloqueadores dos receptores AT1 da Angiotensina; AAS – ácido acetilsalicílico.

A avaliação da dor não apresentou diferença entre os grupos, sendo observado um escore médio pela EVA nas visitas V1 a V8 de $3,3 \pm 2,0$ no tratamento A e de $3,1 \pm 2,1$ no tratamento B, $p = 0,631$, Tabela 6.

Tabela 6. Medidas de dor pela Escala Visual Analógica (EVA)

	Tratamento A (N = 44)	Tratamento B (N = 46)	Valor de p
Dor V1, média (DP)	6,2 (3,2)	5,7 (3,1)	0,505
Dor V2, média (DP)	4,1 (2,9)	3,8 (2,7)	0,598
Dor V3, média (DP)	3,3 (2,6)	2,8 (2,5)	0,305
Dor V4, média (DP)	2,3 (2,4)	2,1 (2,5)	0,654
Dor V5, média (DP)	2,4 (2,7)	1,8 (2,2)	0,323
Dor V6, média (DP)	2,4 (2,5)	2,1 (2,4)	0,630
Dor V7, média (DP)	2,3 (2,3)	2,1 (2,5)	0,770

Dor V8, média (DP)	2,2 (2,0)	1,9 (2,5)	0,680
Dor - soma, mediana (IQ25- 75%)	20,0 (9,5-31,0)	15,0 (11,0- 23,0)	0,343
Dor - média nas visitas V1 a V8, média (DP)	3,3 (2,0)	3,1 (2,1)	0,631

Abreviaturas: DP - desvio padrão, IQ25-75% - intervalo interquartil 25-75%.

Não houve diferença entre os tratamentos na avaliação da qualidade de vida de acordo com o CCVUQ em nenhuma das visitas avaliadas, assim como na diferença dos escores entre V1 e V8 ($-11,9 \pm 19,2$ no tratamento A e de $-8,3 \pm 15,3$ no tratamento B, $p = 0,461$), Tabela 7.

Tabela 7. Escores para qualidade de vida de acordo com o *Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire* (CCVUQ)

	Tratamento A (N = 44)	Tratamento B (N = 46)	Valor de p
QoL visita 1, média (DP)	-1,5 (1,3)	-1,7 (1,5)	0,656
QoL visita 2, mediana (IQ25-75%)	-2,0 (-6,0-0,0)	-1,0 (-3,0-0,0)	0,281
QoL visita 3, média (DP)	-5,0 (7,2)	-3,59 (5,79)	0,410
QoL visita 4, média (DP)	-0,1 (1,3)	-0,5 (1,6)	0,313
QoL visita 5, média (DP)	-2,6 (5,6)	-0,9 (4,8)	0,210
QoL visita 6, média (DP)	-0,5 (1,3)	-0,5 (1,2)	0,845
QoL visita 7, média (DP)	-1,2 (4,0)	0,4 (4,3)	0,153
QoL visita 8, média (DP)	-0,8 (1,1)	-0,7 (1,2)	0,661
QoL diferença entre a visita 8 e a visita 1, média (DP)	-11,9 (19,2)	-8,3 (15,3)	0,461

Abreviaturas: DP - desvio padrão, IQ25-75% - intervalo interquartil 25-75%, QoL – Qualidade de vida.

Na evolução das feridas, o desfecho de cicatrização completa na visita 14 não apresentou diferença estatística (50,0% em A versus 63,0% em B, $p = 0,300$). Porém, foi possível observar variações nos tempos de seguimento. Até a V8 houve 36,4% de cicatrizações completas em A e 50,0% em B. Entre V9 e V14 foi encontrado o mesmo índice, 13,6% x 13,0%, respectivamente. Todavia, entre V15 e V49 o grupo A teve aumento da cicatrização (27,3% x 10,9%). Na análise final foi obtida a cicatrização completa de 77,3% dos pacientes do grupo A e 73,9% dos pacientes do grupo B. A velocidade e cicatrização em mm^2/dia não apresentou diferença estatisticamente significativa (9,2 mm^2/dia em A versus 12,7 mm^2/dia em B, $p = 0,278$). Quanto às áreas das feridas em V1 e tempo de seguimento, não houve diferença relevante, $p = 0,600$ e $p = 0,731$, respectivamente, Tabela 8.

Tabela 8. Evolução da cicatrização da ferida.

	Tratamento A (N = 44)	Tratamento B (N = 46)	Valor de p
Cicatrização completa na V14, n (%)	22 (50,0)	29 (63,0)	0,300
Cicatrização completa até o final do estudo, n (%)	34 (77,3)	34 (73,9)	0,925
Tempo segmento, dias, média (DP)	206,4 (199,5)	190,7 (230,3)	0,731
Área na visita 1, mm ² , mediana (IQ25-75%)	611,4 (325,3-1987,6)	809,1 (441,4-1597,2)	0,600
Área na última visita, mm ² , mediana (IQ25-75%)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-8,1)	0,847
Delta da área absoluto, mm ² , mediana (IQ25-75%)	570,3 (294,7-1294,8)	726,2 (358,8-1432,3)	0,313
Delta área percentual, %, mediana (IQ25-75%)	100,0 (100,0-100,0)	100,0 (99,0-100,0)	0,881
Cicatrização até a referida visita, n (%)			0,561
V2 a V8	16 (36,4)	23 (50,0)	
V9 a V14	6 (13,6)	6 (13,0)	
V15 a V49	12 (27,3)	5 (10,9)	
Não cicatrizadas	10 (22,7)	12 (26,1)	
Velocidade cicatrização, mm ² por dia, média (DP)	9,2 (13,8)	12,70 (16,7)	0,278
Velocidade cicatrização, % por mês, média (DP)	29,0 (28,0)	36,0 (28,0)	0,249

Abreviaturas: DP - desvio Padrão; IQ25-75% - intervalo interquartil 25-75%

No desfecho de cicatrização completa da ferida em V14, em regressão de Cox univariada e multivariada, levando-se em consideração o tipo de tratamento (hidrocoloide no grupo B e hidrocoloide com extrato de *Syzygium cumini* no grupo A), a idade do paciente, o IMC, a área da ferida em V1, o tempo de ferida e a cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, observa-se que no modelo univariado não houve diferença na cicatrização entre os grupos B e A, dependendo do tipo de cobertura usado (HR:1,706, IC95%: 0,739-4,001, p = 0,158).

Quanto à idade do paciente, a cada um ano a mais, há uma associação *borderline*, porém, ainda sem significância estatística e negativa com a chance de cicatrização (HR: 0,972, IC95%: 0,0939-1,004, p = 0,094). O IMC avaliado individualmente, a cada 1 Kg/m²

ponto a mais, apresentou tendência à dificuldade de cicatrização, entretanto, não houve significância estatística (HR: 0,968, IC95%: 0,900-1,034, $p = 0,338$). A área da ferida na V1 (cada 100mm² a mais) mostrou-se com significância estatística na dificuldade de cicatrização (HR: 0,951, IC95%: 0,910-0,981, $p = 0,009$).

O tempo de ferida (cada 1 ano a mais), mostra tendência a dificuldade de cicatrização, mas, sem significância estatística (HR: 0,949, IC95%: 0,872-1,004, $p = 0,129$). A cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* foi o quesito isolado que teve maior relevância em relação à dificuldade de cicatrização, com uma redução de risco de cicatrização de 88% (IC 95%; 47-95%), tendo uma significância estatística importante [HR 0,1229; IC (0,041777-0,3263); $p = 0,00005$, $p < 0,0001$].

Foram feitos 3 modelos de análise multivariada, o primeiro levando em consideração as variáveis: tipo de tratamento, idade do paciente, IMC e área da ferida em V1. A cada 100 mm² a mais de área basal da ferida, foi determinada uma redução de 5% (IC 95% 2 a 9%) na chance (medida em *hazard ratio*) de cicatrização completa até a V14 em regressão de Cox multivariada. A cada 1 kg/m² de IMC a mais se associam a 7% (IC 95% 1 a 15%) menos chances de cicatrização completa até a V14 em regressão de Cox multivariada e a cada 1 ano de idade a mais apresentou-se uma associação *borderline* (sem significância estatística) e negativa com a chance de cicatrização até a V14.

No segundo modelo se avaliou as variáveis: idade do paciente, IMC, área da ferida em V1 e cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa*. Neste modelo, apenas a presença de *Pseudomonas* e a área basal foram negativas e significativamente relacionadas com a cicatrização completa até a visita 14. A presença de *Pseudomonas* se associa a um risco de 82% (IC 95% 5 a 47%) menor de cicatrização completa.

No terceiro modelo foi levado em consideração as variáveis: tipo de tratamento, IMC, área da ferida em V1 e cultura positiva para *Pseudomonas*. A presença de *Pseudomonas* foi negativa e significativamente relacionada com a cicatrização completa em V14, se associando ao risco de 84,0% (IC 95%: 55-95%), com significância estatística (HR 1,569, IC 95% 0,051-0,452, $p = 0,001$). A área da ferida em V1 também apresentou uma relação significativa (HR: 0,97, IC 95% 0,93-0,99; $p = 0,048$), Tabela 9.

Tabela 9. Evolução da cicatrização da ferida por regressões de Cox tempo-dependentes multivariadas (considerando como desfecho a cicatrização completa da ferida até a visita 14).

	HR	IC 95%	Valor de p
Modelos univariados			
Tratamento B vs. Tratamento A	1,706	0,739-4,001	0,158
Idade (cada 1 ano a mais)	0,9721	0,939-1,004	0,094
IMC inicial (cada 1 kg/m ² a mais)	0,96805	0,903-1,034	0,338
Área da ferida na visita 1 (cada 100 mm ² a mais)	0,9506	0,910-0,981	0,009
Tempo de ferida (cada 1 ano a mais)	0,94911	0,872-1,004	0,129
Cultura com crescimento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1229	0,042-0,326	< 0,001
Modelo multivariado 1			
Tratamento B vs. Tratamento A	1,6357	0,643-4,233	0,266
Idade (cada 1 ano a mais)	0,971	0,932-1,008	0,0831
IMC inicial (cada 1 kg/m ² a mais)	0,930	0,854-0,994	0,0252
Área da ferida na visita 1 (cada 100 mm ² a mais)	0,950	0,907-0,981	0,004
Modelo multivariado 2			
Idade (cada 1 ano a mais)	0,978	0,938-1,019	0,2947
IMC inicial (cada 1 kg/m ² a mais)	0,950	0,868-1,032	0,246
Área da ferida na visita 1 (cada 100 mm ² a mais)	0,968	0,929-0,992	0,048
Cultura com crescimento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,181	0,057-0,536	0,002
Modelo multivariado 3			
Tratamento B vs. Tratamento A	1,4069	0,522-3,810	0,498
IMC inicial (a cada 1 kg/m ²)	0,9503	0,868-1,032	0,246
Área da ferida na visita 1 (cada 100 mm ²)	0,9705	0,932-0,993	0,048
Cultura com crescimento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1569	0,051-0,452	0,001

Abreviaturas: HR: *Hazard ratio*; IC 95%: Intervalo de confiança 95%

Nenhum paciente apresentou reação alérgica às coberturas ou à variação dos parâmetros físicos e laboratoriais durante o estudo.

5.1. ARTIGO – RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL COMPARING THE HEALING OF STASIS ULCERS IN LOWER LIMBS WITH STANDARD HYDROCOLLOID GEL DRESSINGS AND WITH DRESSINGS WITH SYZYGIUM CUMINI EXTRACT.

Artigo publicado no periódico *Phlebology: The Journal of Venous Disease* em 25 de

abril de 2022 (*Online ahead of print*). doi.org/10.1177/02683555221088380. (Anexo XXI)

6. DISCUSSÃO

A diferença de cicatrização não foi estatisticamente significativa entre os grupos do estudo (grupo A, hidrocoloide com extrato de *Syzygium cumini*, e grupo B, hidrocoloide), nem no desfecho primário (cicatrização completa até V14), nem nos desfechos secundários (velocidade de cicatrização, cicatrização completa até o final do acompanhamento, qualidade de vida e dor). Porém, pode-se observar que, no início do tratamento, o grupo B apresentou taxa de cicatrização mais elevada que o grupo A (V2-V8, 50% X 36,4%, respectivamente) e, durante a fase mais tardia, foi verificado o oposto (V15-49, 10,9 X 27,3% respectivamente).

Mesmo levando-se em consideração esses fatores desfavoráveis, o estudo mostrou uma cicatrização final de 77,3% dos pacientes do grupo A com extrato de *Syzygium cumini* e de 73,9% dos pacientes do grupo B, sem o extrato de *Syzygium cumini*. Deve-se levar em consideração nessa taxa de cicatrização a compressão inelástica eficiente e com aceitação de todos os pacientes do sistema Circaid Juxtalite©. Em estudo comparativo entre compressão inelástica ajustável (CirCaid®) e curativo elástico de quatro camadas, a compressão inelástica se mostrou mais eficaz tanto na melhora do índice de cicatrização (*hazard ratio* de 0,56; intervalo de confiança de 0,33-0,96) (BLECKEN; VILLAVIVENCIO; KAO, 2005) quanto na maior comodidade de ajustar o nível de compressão (DAMSTRA; PARTSCH, 2013). No estudo nenhum paciente deixou de aderir o tratamento por qualquer problema com o sistema de compressão.

No tratamento das úlceras venosas, outros fatores, que não a cobertura, precisam ser levados em consideração, como o peso, por exemplo, visto que foi observado em análise multivariada que o aumento de cada 1kg/m² a mais no IMC pode significar um risco de 7% de menor chance de cicatrização e que cada 100 mm² a mais de área basal da ferida determinou-se uma redução de 5% (IC 95% 2 a 9%) na chance (medida em *hazard ratio*) de cicatrização completa até a V14 em regressão de Cox multivariada.

O impacto da úlcera venosa na qualidade de vida dos pacientes foi avaliado e o instrumento foi validado por meio do questionário CCVUQ para mensurar a qualidade de vida de portadores de úlcera venosa. Por ser simples, sensível e com curto tempo de administração, é considerado um instrumento valioso na avaliação da progressão e resposta ao tratamento (SMITH; GUEST; GREENHALD; DAVIES, 2000, LEAL; MANSILHA, 2010).

Neste estudo não houve restrição do tamanho da lesão e nem do tempo de ferida, a fim de se aproximar o melhor possível da realidade dos serviços de saúde. Todos os pacientes da pesquisa foram referenciados dos centros de saúde primários e vieram, em sua maioria, com contaminação/infecção bacteriana (96,7%), sendo que a contaminação por *Pseudomonas aeruginosa* foi prevalente em 33,33% dos pacientes, sendo 43,18% no grupo A e 23,91% no grupo B.

Os agentes mais comumente isolados em culturas de úlceras venosas crônicas são *S. aureus* e *P. aeruginosa*, muitas vezes formando um biofilme resistente à terapia antimicrobiana (FAZLI *et al*, 2009). *S. aureus* é geralmente detectado na camada superficial ulcerada, enquanto *P. aeruginosa* está localizada em regiões mais profundas do leito da ferida. *S. aureus* é um agente altamente sensível a vários antibióticos (incluindo a meticilina) e, embora nas últimas décadas seu tratamento farmacológico seja complicado pelo desenvolvimento de resistência (*S. aureus* resistente à meticilina [MRSA]) (FORSTER, 2013), a *P. aeruginosa* apresenta alta resistência intrínseca e adquirida a antibióticos também, o que torna seu tratamento particularmente desafiador (SCHMIDTCHEN; WOLFF; HANSSON, 2001). Feridas infectadas por *P. aeruginosa* foram associadas a maiores áreas iniciais, maior tempo necessário para fechamento de úlceras e, em casos extremos, constituíram fator impeditivo para o fechamento da úlcera (GJØDSBØL *et al*, 2006). Relatos de Pastar *et al.* e Leon *et al.* sugeriram que a presença concomitante de *S. aureus* e *P. aeruginosa* culminou em potencialização de suas virulências, retardando o processo de cicatrização (DE LEON, 2014).

A presença de bactérias pode ser detectada em praticamente todas as úlceras crônicas e pode ser descrita em uma das seguintes condições: contaminação, colonização, colonização crítica e infecção (BATES-JENSEN; SCHULTZ; OVINGTON, 2012). Na colonização

crítica, as defesas dos organismos começam a ser vencidas. É nessa fase que se inicia a inflamação crônica e se forma o biofilme, dificultando a cicatrização das úlceras e até aumentando-as. Finalmente, na infecção temos a invasão das bactérias nas camadas dérmicas e subdérmicas, causando perdas teciduais ao hospedeiro (DOUGLAS, 2016). Visto que a contaminação/infecção têm um papel preponderante na dificuldade de cicatrização, aumentando em mais de 80% a chance de esta não acontecer completamente, conforme demonstrado na tabela 8, as coberturas provavelmente deveriam conter algum elemento bactericida em sua composição, como mostram as meta-análises que sugerem alguma vantagem em coberturas com iodo ou prata (PALFREYMAN; NELSON; MICHAELS, 2010; STACEY ET AL., 1997; O'MEARA ET AL., 2012).

A caracterização da contaminação, colonização, colonização crítica e infecção ainda precisam ser mais bem estudadas, visto que a observação clínica, apesar de ser a pedra angular do diagnóstico, ainda é subjetiva. A cultura de número de colônias por grama de tecido pode ser a resposta para determinar quando deve-se lançar mão da antibioticoterapia sistêmica ou uso tópico de bactericidas, porém, tal exame ainda não consta nos laboratórios comerciais.

A eficácia do uso rotineiro de antibióticos sistêmicos em úlceras venosas não foi demonstrada em uma revisão Cochrane baseada em 25 estudos randomizados. Ademais, houve piora nos índices de cicatrização com o uso prolongado de antibióticos tópicos e sistêmicos. Devido ao aumento crescente da resistência bacteriana, os antibióticos devem ser usados somente em infecções nas úlceras e não nas colonizações (PALFREYMAN; NELSON; MICHAELS, 2010; NORMAN *et al*, 2018).

De acordo com Turatti (2008), a citotoxicidade, o efeito mutagênico, a genotoxicidade e o controle microbiológico se mostraram satisfatórios e sem riscos de contaminação, o que torna apropriado o uso dermatológico

Nunes-Ferreira (2018) demonstra a quantificação de catequina do extrato de *Syzigium cumini*, bem como a permeação na pele e estabilidade para formulações dermatológicas com o extrato da planta utilizada neste estudo, quando submetido à cromatografia líquida de alta performance Radiação Ultravioleta - UV (*High Performance*

Liquid Chromatography – HPLC-UV).

O cálculo da área das úlceras pelo ImageJ® apresenta um erro médio de 4,8%, porém, não há diferença estatística, por método não paramétrico, nos resultados de quantificação pelo *software*, quando comparado às técnicas convencionais ou quando são utilizados métodos padronizados e não padronizados de captura das imagens (SANTANA, 2006).

O extrato de *Syzygium cumini* foi escolhido baseado em um estudo realizado na Universidade de Brasília – UnB que analisou infecção em rabos de porcos por *Staphylococcus hyicus* que levavam a úlceras e à necrose tecidual. Sete porcos foram submetidos a um tratamento tópico com extrato etanólico a 20% de *Syzygium cumini* e *Calendula officinalis*, tendo os extratos sido pingados a cada 3 dias na lesão, apresentando recuperação completa, sem a necessidade de antibioticoterapia sistêmica (SILVA et al., 2016). Rubbel Singla (2017) desenvolveu um curativo em um estudo com nano componentes impregnados com nanopartículas de prata em uma matriz de nano cristais de celulose, isolados de folhas de *Syzygium cumini*, e fez o uso tópico do composto em feridas de ratos diabéticos, comparando grupos controle com curativos a base de vaselina em 9 grupos diferentes, com várias concentrações dos compostos. Observou-se melhora significativa na cicatrização via diminuição da inflamação, aumento na angiogênese, deposição de colágeno e taxa de neopitelização, levando à formação de uma pele esteticamente sã em menos tempo quando comparados aos grupos controles. Considerando isso, foi desenhado o presente estudo.

7. LIMITAÇÕES DO TRABALHO

O fato de ter sido permitido a inclusão de úlceras de grande tamanho, o tempo prolongado de evolução em pacientes idosos e obesos proporcionou o atraso esperado na cicatrização, porém, aproximou a amostra da realidade encontrada pela população e permitiu o cálculo com maior precisão da influência desses quesitos na cicatrização.

Chegou-se ao impasse de que todas as coberturas se mostraram igualmente eficazes. Para perspectivas futuras, é necessário que as coberturas tenham o poder de inibir a contaminação/infecção.

8. CONCLUSÃO

O extrato de *Syzygium cumini* associado ao hidro coloide gel, embora tenha um índice de cicatrização maior, não foi estatisticamente significativo na cicatrização de úlceras venosas em cenário próximo ao real com feridas de grande tamanho e longa duração. Fatores como tamanho inicial da ferida, peso e tempo de ferida na V1, se mostraram negativos na cicatrização das feridas. A contaminação/infecção, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, mostrou-se um fator determinante para a possibilidade de cicatrização das feridas, reduzindo em mais de 80% a chance de um desfecho favorável na cicatrização. Os desfechos secundários como o índice de cicatrização, diminuição da dor e melhora na qualidade de vida também não mostraram diferenças estatísticas entre os dois grupos de tratamento. Coberturas sem elementos que efetivamente diminuam a contaminação bacteriana terão dificuldade de apresentar melhora nos índices de cicatrização atual.

REFERÊNCIAS

ABBADE, L.P. *et al.* A sociodemographic clinical study of patients with venous ulcer. **International Journal of Dermatology**, v. 44, n. 12, p. 989-992, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2004.02276.x>. Acesso em: 21 jan. 2021.

AMAL, A. M.; SAMI, I.A.; FAROUK, K. E.B. Antioxidant and Antibacterial Activities of Crude Extracts and Essential Oils of *Syzygiumcumini* Leaves. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, abr., 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060269>. Acesso em: 12 nov. 2020.

AYYANAR, M.; SUBASH-BABU, P. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: a review of its phytochemical constituents and traditional uses. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 3, p. 240-246, mar. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609276>. Acesso em: 02 abr. 2021.

BATES-JENSEN, B.M.; SCHULTZ, G.; OVINGTON, L.G. Management of exudate, biofilms, and infection, 4ª edição. *In*: SUSSMAN, C.; BATES-JENSEN, B. **Wound care: a collaborative practice manual for health professionals**. Pensilvânia: Wolters Kluwer Health, p. 457–476, 2012.

BERGQVIST, D.; LINDHOLM, C.; NELZEN O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. **Journal of Vascular Surgery**, v. 4, n. 4, p. 752-755, abr. 1999. Disponível em: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(99\)70330-7/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(99)70330-7/fulltext). Acesso em: 24 jun. 2021.

BLECKEN, R. S.; VILLAVICENCIO, J.L.; AND KAO, T.C. Comparison of elastic versus nonelastic compression in bilateral venous ulcers: A randomized trial. **Journal of Vascular Surgery**, v. 42, n. 6, p. 1150–1155, dez., 2005. Disponível em: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(05\)01276-0/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(05)01276-0/fulltext). Acesso: 24 set. 2020.

BRASÍLIA. **Carta de Serviços HRAN**. Brasília, DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2022. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/carta-servicos-hran> 2022. Acesso em: 10 mai. 2022.

BREM H.; KIRSNER R.S.; FALANGA V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. **The American Journal of Surgery**, supplement, v. 188, n. 1, p. 1-8, jul. 2004. Disponível em: <https://www.proquest.com/docview/1444619003>. Acesso em: 28 set. 2019.

CALLAM, M.J. *et al.* Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 290, p. 1855-1856, jun. 1985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1416814>. Acesso em: 19

mai. 2021.

CHHIKARA, N. *et al.* Bioactive compounds and pharmacological and food applications of *Syzygium cumini* - a review. **Food & Function**, v. 13, n. 9, p. 6096-6115, dez., 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379170>. Acesso em: 20 abr. 2020.

COUTO, R.C.; LEAL, F.J.; PITTA, G.B.B. Validação do questionário de qualidade de vida na úlcera venosa crônica em língua portuguesa (Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire – CCVUQ-Brasil). **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 15, n. 1, p. 4-10, jan./mar., 2016. Disponível em: 04 ago. 2018.

COUTO, R.C. *et al.* Tradução e adaptação cultural do Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 2, p. 102-106, jun., 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/7r5Z99yp6fZYZqwPNPKSMWz/?lang=pt>. Acesso em: 14 ago. 2018.

DAMSTRA, R.J.; PARTSCH, H. Prospective, Randomized Controlled Trial Comparing the Effectiveness of Adjustable Compression Velcro-Wraps versus Inelastic Multilayer Compression Bandages in the Initial Treatment of Leg Lymphedema. **Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders**, v. 1, n. 1, p. 13-19, jan., 2013. Disponível em: [https://www.jvsvenous.org/article/S2213-333X\(12\)00084-4/fulltext](https://www.jvsvenous.org/article/S2213-333X(12)00084-4/fulltext). Acesso em: 20 abr. 2020.

DE LEON, S. *et al.* Synergistic Interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in an in vitro wound Model. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 8, p. 4718-4728, nov., 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249327>. Acesso em: 08 ago. 2020.

FALANGA, Vincent. Venous ulcers: new treatment for an old disease. **Veteran's Health System Journal**, vol. 41-48, jul/ago, 1998.

FALANGA, V. *et al.* Venous ulceration. **The Journal of dermatologic surgery and oncology**, v. 19, n. 8, p. 764-771, ago. 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8349918>. Acesso em: 29 mai. 2020.

FARRUKH, A. *et al.* Antioxidant and antiproliferative activities of anthocyanin/ellagitannin-enriched extracts from *Syzygiumcumini*L. ('jamun', the Indian Blackberry). **Nutrition and Cancer**, v. 64, n. 3, p. 428–438, abr., 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351850>. Acesso em: 20 jan. 2020.

FAZLI, M. *et al.* Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 12, p. 4084-4089, dez., 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786634>. Acesso em: 20 set. 2020.

FINLAYSON, K.; WU, M.L.; EDWARDS, H.E. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: a longitudinal study. **International Journal of Nursing Studies**, v. 52, n. 6, p. 1042–1051, mar., 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020748915000620?via%3Dihub>. Acesso em: 20 fev. 2020.

FORSTER, A.J. *et al.* Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: a systematic review. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 3, p. 214-220, mar., 2013. Disponível em: [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(12\)00785-7/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(12)00785-7/fulltext). Acesso em: 7 abr. 2020.

GJØDSBØL, K. *et al.* Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. **International Wound Journal**, v. 3, n. 3, p. 225-231, set., 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2006.00159.x>. Acesso em: 24 set. 2020.

GOURDIN F.W.; SMITH J.G. Etiology of venous ulceration. **Southern Medical Journal**, v. 86, n. 10, p. 1142-1146, out., 1993. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/8211332>. Acesso em: 19 out. 2019.

GUEST, J. F. *et al.* Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service. **International Wound Journal**, v. 14, n. 2, p. 322-330, abr., 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12603>. Acesso em: 19 mar. 2020.

GUEST, J. F.; FULLER, G.W.; VOWDEN, P. Venous leg ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. **International Wound Journal**, v. 15, n. 1, p. 29-37, fev., 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12814>. Acesso em: 12 abr. 2021.

LEAL, J.; MANSILHA, A. Como avaliar o impacto da doença venosa crônica na qualidade de vida. **Revista Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 6, n. 4, p. 173-187, abr., 2010.

MAFFEI, F.H. *et al.* Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. **International Journal of Epidemiology**, v. 15, n. 2, 1986; p. 210-217, jun. 1986.

MAYER, W.; JOCHMANN, W.; PARTSCH, H. Ulcus cruris: Abheilung unter konservativer Therapie. Eine prospektive Studie". **Wiener medizinische Wochenschrift**, v. 144, n. 10-11, p. 250-252, 1994. 144: 250-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02950349>. Acesso em 20 fev. 2020.

MICHAELS, J.A. *et al.* Randomized controlled trial and cost- effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). **British Journal of Surgery**, v. 96, n. 10, p. 1147-1156, out., 2009. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjs/article/96/10/1147/6142072?login=false>. Acesso em: 20 fev. 2020.

NELZEM, Olle. Leg ulcers: economic aspects. **Phlebology**, v. 15, n. 3-4, p. 110-114, dez., 2000. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/026835550001500305>. Acesso em: 12 abr. 2021.

NORMAN G. *et al.* Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers (Review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2018. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012583.pub2/full>. Acesso em: 12 mar. 2020.

GRATIERI, T. *et al.* Mixture design applied in compatibility studies of catechin and lipid compounds. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 149, n. 5, p. 612-617, fev., 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708517324986>. Acesso em: 21 mai. 2020.

OLIVEIRA, G.F. *et al.* Antimicrobial activity of syzygiumcumini(myrtaceae) leaves extract. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 38, n. 2m, jun., 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjm/a/XddQvcP5kyYgZSZZWtkKyZR/?lang=en>. Acesso em: 29 nov. 2020.

O'MEARA, S. *et al.* Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2010. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003557.pub5/full>. Acesso em: 09 mai. 2020.

O'MEARA, S. *et al.* Compression for venous leg ulcers. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, nov. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068175>. Acesso em: 29 abr. 2021.

O'MEARA, S.; MARTYN-ST JAMES, M. Alginate dressings for venous leg ulcers. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 30, n. 4, 2013. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010182.pub2/full>. Acesso em: 18 jul. 2020.

O'MEARA, S.; MARTYN-ST JAMES, M. Foam dressings for venous leg ulcers. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 31, n. 5, mai. 2013. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009907.pub2/full>. Acesso em: 12 mai. 2020.

PALFREYMAN, S.; NELSON, E.A.; MICHAELS, J.A. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 335, n. 7613, p. 244-248, ago., 2007. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/25689915>. Acesso em: 20 fev. 2020.

PARKER, C.N. *et al.* Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: a review of the literature. **International Journal of Clinical Practice**, v. 69, n. 9, p. 1029-1030, set., 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311330>. Acesso em: 13 abr. 2020.

PASTAR, I. *et al.* Interactions of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus USA300 and Pseudomonas aeruginosa in Polymicrobial Wound Infection. **PLoS One**, v. 8, n. 2, fev., 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056846>. Acesso em: 17 out. 2020.

PUGLIESE, Douglas J. Infection in Venous Leg Ulcers: Considerations for Optimal Management in the Elderly. **Drugs and Aging**, v. 33, p. 87–96, jan., 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-016-0343-8>. Acesso em: 20 set. 2020.

RANDOM.ORG. 2022. **True Random Number Generator**. Disponível em: <https://www.random.org>. Acesso em: 18 ago. 2019.

SANTANA, Luísiane de Ávila. **Tratamento de úlceras venosas por ultra-som de baixa intensidade: avaliação por análise de imagem e imunohistoquímica**. São Carlos: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP, 2006. 127 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Programa de Pós-Graduação em Interunidades Bioengenharia, Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-30072007-153005/publico/TDE_LuisianeDeAvilaSantana.pdf. Acesso em: 26 mai. 2022.

SCHMIDTCHEN, A.; WOLFF, H.; HANSSON, C. Differential proteinase expression by Pseudomonas aeruginosa derived from chronic leg ulcers. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 81, n. 6, p. 406-409, dez., 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11859942>. Acesso: 21 ago. 2020.

SCHONFELD, W.H. *et al.* An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard- to-heal venous leg ulcers. **Wound Repair Regen** 2000; 8:251-7.

SCOTT, T.E. *et al.* Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. **Journal of Vascular Surgery**, v. 22, n. 5, p. 622–628, nov., 1995. Disponível em: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(95\)70050-1/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(95)70050-1/fulltext). Acesso em: 12 dez. 2020.

SCOTTON, M.F.; MIOT, H.A.; ABBADE, L.P.F. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 414-422, jun., 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056698>. Acesso em: 21 abr. 2020.

SIANI, A.C. *et al.* Antiinflammatory activity of essential oils from *Syzygiumcumini* and *Psidiumguajava*. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 7, p. 881-887, jun., 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2013.768675>. Acesso em: 04 out. 2020.

SILVA, F. L. *et al.* **Tratamento de necrose de cauda em leitões criados ao ar livre com extrato etanólico de Jamelão (*Syzygium cumini* L. Skeels): relato de caso.** *In:* Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, 24, 2016, Belo Horizonte. Anais [...]. Belo Horizonte: Sociedade Brasileira de Plantas Mediciniais no Brasil, 2016.

SINGLA, R. *et al.* Cytocompatible Anti-microbial Dressings of *Syzygium cumini* Cellulose Nanocrystals Decorated with Silver Nanoparticles Accelerate Acute and Diabetic Wound Healing. **Scientific Reports**, v. 5, n. 7, p. 1057, set., 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585312>. Acesso em: 29 ago. 2020.

SMITH, J.J. *et al.* Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. **Journal of Vascular Surgery**, v. 31, n. 4, p. 642-649, abr., 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521400281469>. Acesso em: 28 out. 2020.

SRIVASTAVA, S.; CHANDRA, D. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: a review. **Journal of the Science of Food Agriculture**, v. 93, n. 9, p. 2084-2093, jul., 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.6111>. Acesso em: 12 mar. 2020.

STACEY, M.C. *et al.* The influence of dressings on venous ulcer healing e a randomised trial. **European Society for Vascular Surgery**, v. 13, n. 2, p. 174-179, fev., 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091151>. Acesso em: 07 mai. 2020.

SWAMI, S. *et al.* Jamun (*Syzygium cumini* (L.)): A Review ofIts Food and Medicinal Uses. **Food and Nutrition Sciences**, v. 3, n. 8, p. 1100-1117, jan., Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/276541457_Jamun_Syzygium_cumini_L_A_Review_of_Its_Food_and_Medicinal_Uses. Acesso em: 21 fev. 2019.

TURATTI, Ketylin Fernanda Migliato. **Syzygium cumini (L.) skeels: avaliação da qualidade, estudo morfoanatômico, estudo da atividade antimicrobiana, conservante, genotóxica, mutagênica, citotóxica e incorporação em formulações cosméticas para uso tópico.** Araraquara: Repositório Institucional UNESP, 2008. 184 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/100091>. Acesso em: 24 ago. 2020.

VALENCIA, I.C. *et al.* Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 44, n. 3, p. 401-421, mar., 2001. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(01\)03155-3/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(01)03155-3/fulltext). Acesso em: 29 mai. 2019.

VIEIRA, T.I. *et al.* In vitro antibacterial and non-stick activity of extracts from leaves of *Psidiumguineense* Sw. And *Syzygiumcumini* (L) Skeels on oral microorganisms. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 60, n.3, p. 359-365, jul./set., 2012. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372012000300012. Acesso em: 24 fev. 2020.

WELLER, C.D. *et al.* Randomized clinical trial of three-layer tubular bandaging system for venous leg ulcers. **Wound Repair and Regeneration**, v. 20, n. 6, p. 822-829, nov. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-475X.2012.00839.x>. acesso em: 20 mai. 2020.

ZHI, P.R.; LIANG, L.Z.; YI, M.L. Evaluation of the Antioxidant Activity of *Syzygiumcumini* Leaves. **Molecules**, v. 13, n. 10, p. 2545-2556, out. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245362/>. Acesso em: 20 jan. 2020

ANEXO I – FICHA CLÍNICA DO PACIENTE**VISITA 0 – TRIAGEM**

NOME:

_____.

ENDEREÇO:

_____.

TELEFONES:

_____. DATA DE

NASCIMENTO: __/__/_____.

SEXO: M () F () DATA DE ASSINATURA DO TCLE: __/__/_____. DADOSFÍSICOS:

PESO: ____ kg ALTURA: _____ cm IMC: _____.

PA: ____ X ____ mmHg FC: ____ bpm. Temperatura: ____ °C

ANEXO II - DOENÇAS CRÔNICAS CONCOMITANTES**DOENÇAS CRÔNICAS CONCOMITANTES:**

DM HAS TVP CARDIOPATIA ICC NENHUMA CÂNCER
OUTRAS : _____

DATA DE INÍCIO DA DOENÇA (MÊS/ANO): ___/___/____.

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES:

ALERGIAS CONHECIDAS:

ANEXO III - HISTÓRIA CLÍNICA DA ÚLCERA

HISTÓRIA CLÍNICA DA ÚLCERA (DATA DE INÍCIO E TRATAMENTOS INSTITUIDOS):

DESCRIÇÃO DA ÚLCERA (GRANULAÇÃO, ÁREA DE ERITEMA, BORDAS, CARACTERÍSTICA DA SECREÇÃO, NECROSE/FIBRINA, etc.):

CLASSIFICAÇÃO CEAP: _____.

TRATAMENTO PRÉVIO DE VARIZES: () SIM () NÃO.

TIPO DE TRATAMENTO: _____.

DATA DO TRATAMENTO: ___/___/____.

ANEXO IV - AFERIÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO/BRAÇO (ITB)**AFERIÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO/BRAÇO (ITB):****Membro Superior Esquerdo:**

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

Membro Inferior Esquerdo:

a) Tibial Anterior

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

b) Pediosa

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

Membro Superior Direito:

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

Membro Inferior Direito:

a) Tibial Anterior

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

b) Pediosa

Medida 1: _____ Medida 2: _____ MÉDIA: _____.

ITB – Esquerdo: _____ **ITB - Direito:** _____.

ANEXO V – EXAMES DE SANGUE**EXAMES DE SANGUE****DATA DA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE:** ____/____/____.

RESULTADOS:

Hm: ____ milhões/mm³ Htc: ____% Hg: ____g/dl Leucócitos: ____ /mm³Bastões: ____ /mm³ ____%Segmentados: ____ /mm³ ____%Eosinófilo: ____ mm³ ____%;Basófilo: ____ /mm³ ____%;Linfócitos: ____ mm³ ____%Monócitos: ____ mm³ ____%Plaquetas: ____ X 10³/mm³ VPM: ____ fl.

Glicose: ____ mg/dl HbA1c: ____%

Ureia: ____ mg/dl

Creatinina: ____ mg/dl Clearance de creatinina: ____ ml/min (cálculo pela fórmula de Cockcroft/Gaul)

TGO: _____U/L TGP: _____U/L Albumina Sérica: _____.
Bilirrubinas:_____.

ANEXO VI - COLETA DE AMOSTRA PARA CULTURA**COLETA DE AMOSTRA PARA CULTURA**

DATA DA COLETA: ____/____/____.

() POSITIVO () NEGATIVO. GERME(S) ISOLADO(S):1 _____ (_____ X10³col/mg)2 _____ (_____ X10³col/mg)3 _____ (_____ X10³col/mg)SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA:

1 _____

2 _____

3 _____

ANEXO VII – REGISTRO FOTOGRÁFICO**REGISTRO FOTOGRÁFICO**

DATA DO REGISTRO: ____/____/____.

ÁREA CALCULADA: _____mm².

ANEXO VIII – FICHAS DE VISITA**VISITA 1 – RANDOMIZAÇÃO**

NOME: _____

DATA: ____/____/____.

CHECAR CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

POSSUI TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO? ()SIM () NÃO.

POSSUI ALGUM CRITÉRIO DE EXCLUSÃO? () SIM () NÃO. SE SIM, QUAIS?

_____.

EFETUAR RANDOMIZAÇÃO:

NÚMERO DE RANDOMIZAÇÃO: _____.

EVENTOS ADVERSOS:_____

_____**MEDICAÇÕES CONCOMITANTES: (SE HOUVE MUDANÇA DESDE A VISITA 0):**_____

ANEXO IX - CONFECÇÃO DO PRIMEIRO CURATIVO**CONFECÇÃO DO PRIMEIRO CURATIVO:**

HORÁRIO: _____ . DATA: ____/____/_____. DISPENSADO
MATERIAL PARA NOVOS CURATIVOS? () SIM () NÃO. DISPENSADO
CARTÃO DO PARTICIPANTE? () SIM () NÃO.

ANEXO X - VISITAS INTERMEDIÁRIAS

V:___ NÚMERO DE RANDOMIZAÇÃO:_____

DATA: ____/____/_____.

EVENTOS ADVERSOS:

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES:

REGISTRO FOTOGRÁFICO

DATA DO REGISTRO: ____/____/_____.

ÁREA CALCULADA: _____mm².

PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA DOR? () SIM () NÃO

DATA: ____/____/_____.

ANEXO XI – COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA (A SER FEITA SOMENTE NA PRIMEIRA VISITA INTERMEDIÁRIA, APÓS A VISITA DA RANDOMIZAÇÃO)

DATA DA COLETA: ____/____/____.

()POSITIVO () NEGATIVO.

GERME(S) ISOLADO(S):

1 _____ (_____ X10³col/mg)

2 _____ (_____ X10³col/mg)

3 _____ (_____ X10³col/mg)

SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA:

1 _____

2 _____

3 _____

ANEXO XII - VISITA FINAL V13 OU VISITA PÓS-CICATRIZAÇÃO

NÚMERO DE RANDOMIZAÇÃO: _____.

DATA: ____/____/_____.

DADOS FÍSICOS:PESO: _____ kg ALTURA: _____ cm IMC: _____. PA: _____ X _____
mmHg FC: _____ bpm Temperatura: _____ °C

ANEXO XIII - MEDICAÇÕES CONCOMITANTES

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES

DATA DA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE: ____/____/____.

RESULTADOS:

Hm: ____ milhões/mm³ Htc: ____% Hg: ____ g/dl Leucócitos: ____/mm³

Bastões: ____/mm³ ____%

Segmentados: ____/mm³ ____%

Eosinófilo: ____ mm³ ____%;

Basófilo: ____/mm³ ____%;

Linfócitos: ____ mm³ ____%;

Monócitos: ____ mm³ ____%

Plaquetas: ____ X 10³/mm³ VPM: ____ fl

Glicose: ____ mg/dl

HbA1c: ____%

Ureia: ____ mg/dl

Creatinina: ____ mg/dl

Clearance de creatinina: ____ ml/min (cálculo pela fórmula de XXXX) TGO: ____ U/L

TGP: ____ U/L Albumina Sérica: ____ Bilirrubinas: ____.

**ANEXO XIV - COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA (CASO AINDA NÃO
TENHA CICATRIZADO)**

<u>COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA (CASO AINDA NÃO TENHA CICATRIZADO):</u>		
DATA DA COLETA: ____/____/_____.		
() POSITIVO () NEGATIVO.		
<u>GERME(S) ISOLADO(S):</u>		
1 _____	(_____	X10 ³ col/mg)
2 _____	(_____	X10 ³ col/mg)
3 _____	(_____	X10 ³ col/mg)
 <u>SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA:</u>		
1 _____		
2 _____		
3 _____		
<u>REGISTRO FOTOGRÁFICO (CASO AINDA NÃO TENHA CICATRIZADO) DATA DO REGISTRO: ____/____/_____.</u>		
ÁREA CALCULADA: _____mm ² .		

ANEXO XVI – VERSÃO TRADUZIDA E ADAPTADA DO CCVUQ NO BRASIL

Anexo 1. Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire

Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire

1. Eu tenho dor por causa da minha úlcera:

Nenhuma parte do tempo	Pouca parte do tempo	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
1	2	3	4	5

2. Estar com uma úlcera na minha perna me impede em fazer o seguinte:

	Nenhuma parte do tempo	Pouca parte do tempo	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
a) Reunir com parentes e amigos	1	2	3	4	5
b) Viajar de férias	1	2	3	4	5
c) Realizar meus passatempos(hobbies)	1	2	3	4	5
d) Usar transporte público	1	2	3	4	5

3. Quanto verdadeiro ou falso são as seguintes informações considerando sua úlcera na perna:

	Definitivamente falso	Na maior parte falso	Não sei	Na maior parte verdadeiro	Definitivamente verdadeiro
a) Minha úlcera, geralmente faz com que eu realize minhas atividades de forma mais lenta	1	2	3	4	5
b) Minha úlcera me deixa preocupado em meus relacionamentos pessoais	1	2	3	4	5
c) A secreção da minha úlcera é um problema	1	2	3	4	5
d) Eu gasto muito tempo pensando sobre minha úlcera	1	2	3	4	5
e) Eu fico preocupado que minha úlcera nunca cure	1	2	3	4	5
f) Eu estou cansado de gastar muito tempo tratando da minha úlcera	1	2	3	4	5

4. Eu sou triste por causa da aparência das minhas pernas devido a úlcera e/ou curativos:

Não, definitivamente não	De vez em quando	Freqüentemente	Toda hora(sempre)
1	2	3	4

5. A úlcera da minha perna me limita de fazer as seguintes tarefas de casa:

	Nenhuma parte do tempo	Pouca parte do tempo	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
a) Cozinhar	1	2	3	4	5
b) Limpar	1	2	3	4	5
c) Fazer compras	1	2	3	4	5
d) Cuidar do quintal	1	2	3	4	5

6. Eu me sinto deprimido por causa da minha úlcera na perna:

Nunca	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
1	2	3	4

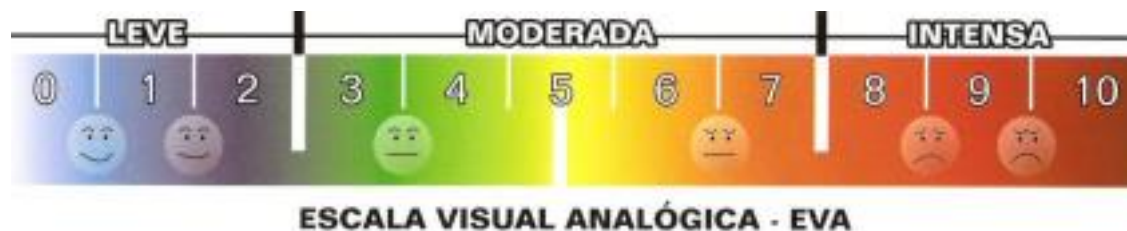
7. Com relação aos curativos da sua perna, indique o quanto é um problema para você:

	Nenhum problema	Pequeno problema	Moderado problema	Grande problema	Enorme problema
a) O volume deles	1	2	3	4	5
b) A aparência deles	1	2	3	4	5
c) a influência nas roupas que eu uso	1	2	3	4	5

8. Eu tenho dificuldade de andar por causa da úlcera na minha perna:

Nunca	De vez em quando	Freqüentemente	Sempre
1	2	3	4

ANEXO XVII – ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA



A Escala Visual Analógica – EVA consiste em auxiliar a aferição da intensidade da dor no paciente. É um instrumento importante para verificação da evolução do paciente durante o tratamento e, mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Também é útil para analisar se o tratamento está sendo efetivo, quais procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor.

A EVA pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVA o atendente deve questionar ao paciente quanto ao seu grau de dor, sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente.

Dicas sobre como interrogar o paciente:

- Você tem dor?
- Como você classifica sua dor? (deixe que o paciente fale livremente e faça observações na pasta sobre o que ele falar).

Questione-o:

- a) Se não tiver dor, a classificação é zero.
- b) Se a dor for moderada, seu nível de referência é cinco.
- c) Se for intensa, seu nível de referência é dez.

Procure estabelecer variações de melhora e piora na escala acima, tomando cuidado para não sugestionar o paciente.

ANEXO XVIII – DEFINIÇÃO DE EVENTO ADVERSO

Evento Adverso (EA): É qualquer ocorrência médica desfavorável ao paciente ou sujeito da investigação clínica e que não tem necessariamente relação causal com o tratamento. Um EA pode ser qualquer sintoma ou sinal, desfavorável e não intencional, ou doença temporalmente associada ao tratamento, incluindo achados laboratoriais anormais.

Evento Adverso Inesperado: evento adverso cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações aplicáveis ou conhecidas do produto, e não está descrito na bula ou monografia do produto, brochura do pesquisador ou no protocolo do estudo.

Evento Adverso Sério: qualquer ocorrência médica desfavorável que resulta em:

- a) Morte;
- b) Ameaça ou risco de vida – entende-se por risco de vida quando o evento adverso coloca o paciente em iminência de morte. Este conceito não se aplica àquele evento adverso que, se ocorresse de uma forma mais severa, poderia causar morte.
- c) Hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internações previstas no protocolo;
- d) Incapacidade persistente ou significativa, ou seja, prejuízo na capacidade de uma pessoa de conduzir as funções normais de vida.
- e) Anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) Ocorrência médica significativa - quando, baseado em julgamento médico apropriado, o evento pode prejudicar o paciente e/ou pode requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir qualquer das demais ocorrências supracitadas.

Classificação dos Eventos Adversos

Intensidade (Gravidade/Grau)

* Grau 1: (leve) o evento causa um desconforto, mas não interfere com as atividades habituais do paciente;

- * Grau 2: (moderado) o desconforto causado pelo evento adverso é suficiente para interferir com as atividades habituais do paciente;
- * Grau 3: (grave) há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total;
- * Grau 4: Risco à vida/limitante
- * Grau 5: Óbito

Causalidade (Relação com o Medicamento)

- **Não relacionado:** a relação temporal entre o evento e a ingestão ou administração do medicamento é inexistente ou duvidosa ou, ainda, existe um outro fator que possa responder como fator causal da reação;
- **Remota:** a relação com o medicamento é improvável, mas não pode ser definitivamente descartada;
- **Possível:** a relação temporal entre o evento e a administração do medicamento é bem definida, mas existe outro possível fator causal;
- **Provável:** a relação temporal é bem definida e não existe outro possível fator causal. Neste caso, há uma relação quase certa entre a reação e o medicamento.

Observação: Costumava-se utilizar o termo "definitiva" para uma relação com a droga que ocorre após o seu uso, desaparece após sua suspensão e reaparece após sua reintrodução. Esse critério, entretanto, muito raramente era completamente aplicado e o termo caiu em desuso.

Seriedade

- **Sério:** é todo evento que evolui para morte ou causa risco de vida imediato, incapacitação/invalidez significativa ou permanente, requer ou prolonga hospitalização ou que seja classificado pelo prescritor como "importante evento médico";
- **Não sério:** qualquer outro evento não incluído na classificação acima.

Previsibilidade

Esperados: evento adverso cuja natureza ou intensidade faça parte das informações constantes na bula ou na brochura do investigador

Inesperados: é todo evento cuja natureza ou intensidade não seja consistente com as informações previstas em bula (para medicamentos comercializados) ou na brochura do investigador (para medicamentos em fase de pesquisa clínica).

ANEXO XIX - PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DE ECODOPPLER COLORIDO

1.0. Exigências básicas para condução, documentação e relato dos procedimentos

Dados completos e de boa qualidade, são exigências básicas que possibilitarão a condução, documentação e relato dos procedimentos relacionados ao estudo. Quaisquer violações da GCP (*Good Clinical Practices*) ou desvios do protocolo, resultarão em notificação ao CEP, por escrito.

1.1 Identificação do paciente

De acordo com a GCP, a identidade do paciente deve ser preservada. A identificação do exame, portanto, deve ser feita com:

- O número do paciente;
- As iniciais do paciente;
- A data de nascimento do paciente;
- A data de realização do exame.

1.2 Instrumentação (Equipamento/ Especificações Técnicas)

O equipamento deve ser um Ultrassonógrafo de alta resolução, que disponibilize Modo Bidimensional (Modo B), *Doppler Colorido (DC)*, *Power Doppler* e *Doppler Espectral* Transdutores Lineares multifrequenciais, com variação de frequência na faixa de 5 a 12 MHz (perna), 4 a 7 MHz (coxa) ou convexos (5 a 8 MHz ou de baixa frequência, 2 a 5 MHz), para estudo do segmento ilíaco.

Excepcionalmente, em pacientes obesos ou com edema importante, até um transdutor convexo na faixa de 2,0-5MHz de frequência pode ser utilizado, embora com prejuízo na qualidade das imagens obtidas.

Transdutores convexos com frequências mais altas (4-7 MHz, 5-8 MHz) são mais indicados nesses casos, mas são mais difíceis de fazerem parte da configuração básica dos

equipamentos de ultrassom.

Geralmente os equipamentos dispõem de apenas um transdutor convexo, com frequência média de 3,5 Mhz, dedicado ao estudo abdominal.

1.3 Preparo, limitações e posicionamento

Preparo

Apesar do US-DC ser um exame não-invasivo, deve-se fazer uma breve explanação ao paciente de como será o procedimento, uma vez que sua colaboração é de fundamental importância.

Limitações

Presença de feridas abertas, incisões recentes, suturas com secreções ou curativos que limitem o acesso do transdutor à área a ser examinada.

Fatores ligados ao paciente (dificuldade de cooperação ou de posicionamento).

No caso da necessidade de se fazer o exame na área da ulceração para detecção de possíveis perfurantes ou refluxo em veias varicosas, se usará uma luva de procedimento com gel em seu interior para que não haja contato do probe com a úlcera a fim de evitar contaminações/infecções.

Posicionamento

1. Maca posicionada em posição de Trendelenburg reversa, com inclinação de 20- 30°. A cabeceira da cama deve ser elevada, para o conforto do paciente.
2. O paciente é examinado à direita do examinador. Inicia-se o exame com o paciente em decúbito dorsal, com o membro a ser examinado ligeiramente fletido e com rotação externa do joelho.

3. O paciente deve ser posicionado em decúbito lateral direito ou esquerdo, dependendo da região a ser examinada.
4. As veias da panturrilha são mais bem examinadas em decúbito ventral, com os membros elevados com um apoio, formando uma angulação de cerca de 45 graus. Se não for possível, o exame deverá ser feito em decúbito lateral ou com o paciente sentado, com os membros pendentes paralelos à mesa de exame.
5. Depois do exame deitado, o paciente deverá ficar de pé, em plataforma própria, apoiado pelos braços e o exame deverá começar pela região da virilha até o tornozelo com o membro pouco fletido e em rotação externa. Todo o sistema venoso superficial deve ser examinado. Para se ver a presença de refluxo se deve fazer a compressão distal do membro examinado e medir o tempo de refluxo, que não deve ultrapassar 0,5 segundos.

2.0 Aspectos Técnicos

1. Escolher o transdutor adequado para a área a ser examinada, na faixa de 4 a 7 MHz (coxa) e de 5 a 12 MHz (perna), e selecionar o *preset* VENOSO. Se excepcionalmente for necessário utilizar o transdutor convexo (abdominal), selecionar o *preset* AORTA.
2. Os padrões de referência na tela de exame com o paciente em decúbito dorsal, com a cabeça à direita e junto ao examinador são: à esquerda da tela (cranial), à direita da tela (podálico), para cima da tela (anterior) e para baixo da tela (posterior).
3. Estudo Bidimensional: ajustar o ganho total, o ganho por profundidade e o foco. Os planos da pele, gordura, fáscia e plano muscular, devem ser bem definidos. Ajustar a profundidade, para aproximar a veia profunda e sua respectiva artéria. Utilizar o *zoom*, para melhor visibilização dos vasos. O foco deve ser colocado um pouco abaixo da zona de interesse no estudo.
4. *Doppler* Colorido: Ajustar o ganho do *Color*, para que a cor não exceda os limites do vaso (excesso de ganho), nem para que haja falhas no preenchimento da cor (falta de ganho).
5. Posicionar corretamente a inclinação do *Box* (*steer*) de acordo com a inclinação do vaso, otimizar o filtro (baixo) e o PRF (*Pulse Repetition Frequency* ou *Escala*), também baixo, mas que pode ser elevado, para corrigir eventual *aliasing*. Deve-se utilizar o PRF com o menor valor possível, para a detecção de baixas velocidades. O PRF elevado e o ganho do

color baixo podem levar simular oclusão do vaso (ausência de cor ao mapeamento colorido).

6. Análise Espectral: com a imagem em modo color congelada, ajustar o ganho espectral, ajustar o posicionamento e o tamanho da amostra de volume e otimizar o PRF, corrigindo eventual *aliasing* (artefato). Medir a velocidade do fluxo venoso utilizando ângulo de inclinação *Doppler* de até no máximo 60 graus, limite que não deve ser nunca ultrapassado, para não gerar superestimar a velocidade do fluxo. Nesse estudo, a análise espectral será feita nas veias femorais comuns comparativamente, com o intuito de avaliar basicidade e velocidade do fluxo, além da resposta positiva à manobra de compressão distal. Esses dados irão inferir indiretamente, a seriedade das veias ilíacas, que não serão examinadas por acesso direto nesse protocolo. Quantificar a duração do tempo do refluxo, se necessário. Refluxo venoso significativo no sistema venoso profundo é quando a duração é maior que 1 segundo. Particularmente nesse estudo, a presença de refluxo nas veias profundas fará a suspeição de trombose venosa profunda antiga, importante diagnóstico diferencial com a trombose recente.

3.0 Protocolo de Exame

Veias examinadas:

Os seguintes vasos deverão ser examinados desde a virilha até o tornozelo:

- Veia Femoral Comum (VFC)
- Junção Safeno-Femoral (JSF)
- Veia Femoral Profunda (VPP)
- Veia Femoral (VF). Observação: Veia Femoral Superficial (VFS)
- Veia Poplítea (VP)
- Veias Fibulares (VF)
- Veias Gastrocnêmias Mediais e Laterais (VGM e VGL)
- Veias Soleares (VS)
- Veias Tibiais Posteriores (VTP)
- Veias Tibiais Anteriores (VTA)
- Grandes Veias Safenas ou Safena Magna
- Pequenas Veias Safenas ou Safenas Parvas

- Perforantes e colaterais

Para cada segmento venoso examinado:

- Obter imagens em modo B, com varreduras transversais e longitudinais.
- Em corte transversal, comprimir a veia com o transdutor para determinar o colapamento total ou parcial da luz do vaso. A compressão deve ser feita a cada 2- 3 cm, em toda a extensão do vaso.

Manter sempre a imagem arterial como referência para o sistema venoso profundo.

- Certificar-se que o transdutor está posicionado no tecido muscular e que a compressão não está sendo limitada pelas estruturas ósseas. A pressão necessária utilizada para a compressão venosa vai variar, dependendo da profundidade em que se encontra o vaso.
- Obter as imagens em *Color Doppler* e realizar a análise espectral em cortes longitudinais.
- A manobra de compressão proximal ao transdutor ou a realização da Manobra de Valsalva pelo paciente determinará uma parada no fluxo venoso.
- Longitudinais: examinado, irá elevar a velocidade do fluxo sanguíneo, preenchendo a luz do vaso, quando se utiliza a técnica do *Doppler* colorido. Imediatamente após a manobra de Valsalva, o fluxo sanguíneo se reestabelecerá, e poderão ser observadas as variações fásicas normais do fluxo sanguíneo, com a respiração.

Passo a passo:

- Se o estudo for na região da virilha, com a identificação da Veia Femoral Comum (VFC), Junção Safeno-Femoral (JSF), e a confluência da Veia Femoral (VF) com a Veia Femoral Profunda (VFP). A Veia Femoral corresponde à Veia Femoral Superficial (VFS), que com a nova nomenclatura foi denominada apenas veia femoral.
- Para avaliação indireta da veia ilíaca, avaliar a fasicidade do fluxo com a respiração, na veia femoral comum em corte longitudinal, com o *Doppler* colorido e com o *Doppler* espectral.

- A Junção Safeno-Femoral (JSF) é avaliada com o objetivo de excluir a presença de refluxo na junção à Manobra de Valsalva.
- A Veia Femoral Profunda deve ser avaliada em longitudinal, com o *Doppler* colorido, no segmento no segmento distal do vaso (cerca de 3 cm), incluindo a confluência com a Veia Femoral Superficial.
- A Veia Femoral (VF) deve ser avaliada em toda sua extensão, desde a junção com a veia femoral profunda até o canal dos adutores, no terço distal da coxa.
- A Veia Poplítea (VP) deverá ser avaliada no cavo poplíteo, com paciente em decúbito ventral ou lateral, conforme a possibilidade, com o membro elevado para facilitar o ângulo de insonação, a transição femoro-poplítea até a região das junções das veias tibiais posteriores e fibulares, correspondendo ao tronco arterial tíbio-fibular.
- As Veia Fibulares podem ser minadas com o mesmo posicionamento utilizado para o estudo da veia poplítea, localizando-se a imagem hiperecogênica da fíbula, a artéria e as veias, medialmente situadas em relação ao osso. Até esse ponto, todas as veias devem ser estudadas com o transdutor linear com frequência mais baixa.
- As veias gastrocnêmias e soleares devem ser avaliadas com os transdutores lineares disponíveis, com frequências mais baixas e mais altas e, também com o paciente em decúbito ventral ou lateral, o que for possível. A varredura deve ser feita em toda a extensão da panturrilha, localizando-se os músculos gastrocnêmios mediais e laterais e os músculos soleares, estes últimos situados mais profundamente na perna. Lembrar que as veias gastrocnêmias drenam na veia poplítea e se acompanham de uma pequena artéria genicular. Já o plexo solear, que se encontra no interior do músculo sóleo, drena nas veias tibiais e fibulares.
- As Veias Tibiais Posteriores são mais facilmente localizadas na região do maléolo tibial e, em varredura transversal, estende-se a avaliação até o terço proximal da perna. A referência arterial é muito importante na avaliação dos segmentos venosos da perna, devido ao pequeno diâmetro das veias. A compressão distal também é imprescindível para o adequado preenchimento do vaso no DC ao lado da compressão com o transdutor, que atesta a ausência de trombose.
- As Veias Tibiais Anteriores deverão ser estudadas quando houver suspeição de TVP, na face anterior da região do tornozelo, estendendo-se o estudo para a face anterolateral de toda a perna, se for o caso.
- As Veias Superficiais devem ser avaliadas com o paciente de pé, com o membro

discretamente fletido e em rotação externa. Se inicia o exame na virilha, desde a junção safeno-femoral e descendo em sentido distal fazendo compressão com o transdutor para verificar a compressibilidade. Também se deve fazer a compressão muscular distal para se ver a presença ou não de refluxo.

- As Veias Safenas devem ser mapeadas medindo-se seu diâmetro em crossa, coxa proximal, média e distal bem como em perna proximal, média e distal. O desenho das veias dilatadas e com refluxo devem ser feitos em modelo próprio anexo abaixo.

4.0 Critérios Diagnósticos

Exame Normal

1. Os achados de um exame normal devem demonstrar o colapamento total das paredes das veias profundas em modo B, com a compressão realizada com o próprio transdutor.
2. Deve-se observar a fascicidade do fluxo e a resposta à manobra de compressão distal no modo espectral. Também deve ser demonstrado o padrão do fluxo unidirecional em relação ao coração (ausência de refluxo significativo, com duração menor que 1 seg), e o total preenchimento do vaso, utilizando-se o *Doppler* Colorido.

ANEXO XX – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo	“ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, COMPARATIVO EM CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES ENTRE CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE <i>Syzygium cumini</i> ”
Nº do Protocolo	
Patrocinador	FAP-DF
Centro	Hospital Regional da Asa Norte
Investigador Principal	Dr. Gilson Roberto de Araújo

PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome:.....

Data de nascimento:...../...../..... Sexo: M F

Documento de identificação (RG ou CPF):
.....

Endereço:.....

Nº..... Compl.:..... Bairro:.....

Cidade:..... Estado:.....

CEP:.....

Telefone:(.....)..... Cel:(.....).....

1) INTRODUÇÃO

Seu médico constatou que você tem uma úlcera ou ferida por causa das varizes e dificuldade circulatória venosa. Como você sabe, essas feridas são frequentemente de difícil cicatrização e pode, às vezes, sofrer contaminação com bactérias, o que dificulta ainda mais a cicatrização.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre curativos de úlceras venosas. Esta pesquisa pretende estudar um extrato da planta Jamelão, ou Jambolão, que se encontra no cerrado.

Esta planta tem propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antioxidantes e poderá melhorar a cicatrização das feridas venosas. Isto se chama pesquisa clínica. Antes de

você concordar em participar desta pesquisa, é importante que você saiba que este extrato é encontrado em farmácias de manipulação e com comercialização aprovada pelos órgãos competentes.

Você deve ler e compreender este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Antes de aceitar participar desta pesquisa, solicite que seu médico esclareça qualquer palavra ou informação que você não tenha entendido perfeitamente.

2) POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO E QUAIS SÃO SEUS OBJETIVOS?

As feridas dos membros inferiores por problemas venosos, como varizes ou trombose venosa, têm sido um desafio de tratamento, pois são de cicatrização difícil e frequentemente elas voltam a abrir, o que provoca muito sofrimento aos pacientes pela dor, imobilidade, vergonha e frequentes faltas ao trabalho. Os curativos que existem no mercado ainda não apresentaram nenhuma vantagem entre eles, sendo que estudos mostram que todos tem a mesma taxa de cicatrização. Pela necessidade de muitas trocas de curativos, a contaminação ou mesmo infecção das feridas é acontecimento muito frequente, o que leva à maior dificuldade de cicatrização, necessidade de uso de antibióticos e dor nas feridas. O nosso desafio é encontrar um tipo de medicação que melhore a taxa de cicatrização, que promova a diminuição das infecções e diminuição da dor.

Neste estudo nós usaremos um gel (hidro coloide) que já é usado nos curativos das úlceras e aceito como um bom curativo para cicatrização, e nele vamos acrescentar o extrato de jamelão, uma planta que encontramos no cerrado. Metade dos pacientes vai usar o hidro coloide padrão, já usado nas unidades de curativo da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) e metade vai usar o hidro coloide com o extrato de jamelão. Todos os dois curativos terão a mesma aparência, sendo impossível saber qual o curativo que você está usando. Você terá 50% de chance de usar hidro coloide e 50% de chance de usar hidro coloide + extrato de jambolão. Nem você, nem seu médico ou equipe de saúde saberão qual curativo você usará. Isso acontece para não haver nenhuma interferência no resultado do estudo. O certo é que sempre você será tratado com hidro coloide e, em nenhuma hipótese, você deixará de ser tratado com o que temos de melhor.

A escolha de quem usará o extrato de jambolão ou somente o hidro coloide será feito por computador.

3) QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DO ESTUDO?

Está prevista a participação de 100 pacientes neste estudo.

Haverá uma distribuição ao acaso (por sorteio em programa de computador), onde 50 participantes receberão o curativo de hidro coloide e 50 participantes receberão o curativo de hidro coloide + extrato de jambolão.

4) QUANTO TEMPO EU FICAREI NO ESTUDO?

O período aproximado de sua participação no estudo será de 13 semanas, ou até a ferida cicatrizar. Você poderá ser retirado do estudo se apresentar efeitos colaterais graves, não conseguir aplicar o medicamento conforme a prescrição, não conseguir comparecer para as visitas ou outras exigências do estudo, solicitar sua retirada do estudo voluntariamente ou, se você for mulher, em caso de gravidez. O médico também poderá retirar você do estudo se achar que este tratamento não traz benefícios para você. Se após a 13 semana sua ferida ainda não tiver cicatrizado, você continuará a ser acompanhado(a) até a completa cicatrização de sua ferida.

5) QUAIS SÃO OS PROCEDIMENTOS DO ESTUDO?

Você entrará nessa pesquisa se tiver úlcera ou ferida nas pernas de causa venosa, isto é, por causa das varizes ou após uma trombose venosa.

Se você concordar em participar desta pesquisa e assinar esse Termo de consentimento, os seguintes procedimentos serão realizados:

Visita de Triagem

Uma visita de triagem será realizada, onde serão registrados os seus dados pessoais (idade, sexo, cor de pele) e sua história médica. Serão anotados os medicamentos que usa normalmente. Serão medidos o seu peso, a sua altura, pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura, medidas de pressão das pernas e braços, será colhido sangue para realização de exames de segurança, para verificar como está seu fígado, seus rins e se você está grávida, caso seja mulher.

Para esses exames, serão tirados 20 ml (quatro colheres de sopa) do seu sangue. Isto pode causar algum desconforto local e raramente algumas complicações como inchaço local ou desmaio.

Será feito também um registro fotográfico, isto é, vamos tirar uma fotografia para acompanhar a cicatrização dessa ferida. Em cada visita ao seu médico será feita uma foto para calcularmos o quanto a ferida já cicatrizou. Essas fotos só servirão para dados do trabalho e, em hipótese, nenhuma dessas fotos serão mostradas a ninguém.

Você vai preencher um questionário de qualidade de vida, que são perguntas simples de como você se sente em relação à ferida. Esse questionário será preenchido de novo na última visita. Ainda responderá a um questionário de dor, que é uma escala simples para sabermos o quanto dói a sua ferida. Esse questionário será repetido cada vez que você voltar.

Será agendado um exame de eco Doppler, que é um exame do tipo ultrassom, para ter certeza de que a sua úlcera é por causa de problemas venosos. Esse exame não provoca dor, somente o incômodo de ficar de pé por cerca de 30 minutos. Será colocado um gel na sua perna e o examinador vai passar o aparelho por toda sua perna para identificar as varizes ou veias que não estejam funcionando bem. Eventualmente será preciso apertar a perna para ver o fluxo de sangue.

Visita de Randomização

Se você tiver todas as condições necessárias para fazer parte do trabalho, será marcado um dia para iniciar o tratamento. Neste dia o seu médico fará uma avaliação de sua ferida. Caso seja necessário, ele fará um desbridamento (raspagem) da ferida para tirar todo o tecido necrosado (morto) a fim de facilitar a cicatrização. Dependendo da quantidade de tecido que precisarmos tirar, será usado anestesia local para diminuir ao máximo o seu desconforto.

Iremos ainda colher uma cultura da sua ferida, isto é, iremos retirar um pedacinho da borda de sua ferida para saber se tem alguma bactéria que esteja impedindo a sua ferida de cicatrizar. Esse procedimento é feito com anestesia local, o que vai doer uma pequena picada e uma ardência local. Não iremos fazer a cultura somente com *swab* (um cotonete) porque as feridas têm muitas bactérias que contaminam e esse tipo de cultura não reflete a verdade dos microrganismos que podem trazer problemas. Essa cultura vai ser feita só mais uma vez, 2 semanas depois da primeira, para saber se o gel matou as bactérias da ferida.

Depois dessa raspagem e coleta de cultura, será feito o primeiro curativo com gel, gaze, atadura e uma bota com velcro, que será fornecida sem custos para todos os pacientes. Você

será treinado ou alguém da sua família ou amigo, a fazer a troca dos curativos, que poderão ser feitos em casa, se você se sentir seguro, ou no centro de saúde de referência onde terá um profissional treinado para fazer o curativo.

Visitas intermediárias

A cada 2 semanas você vai retornar no hospital, em horário pré-agendado para troca do curativo e acompanhamento da cicatrização da úlcera. No hospital vão registrar sua condição de saúde, os medicamentos que você está usando, algum problema de saúde que teve durante o período, fazer nova foto da ferida, tirar suas dúvidas quanto ao tratamento e dispensar mais material para os curativos até a próxima visita. Caso você precise, poderá voltar ao hospital antes da data marcada e quantas vezes quiser, mesmo sem ter marcado, para tirar dúvidas e ser atendido. Esperamos que cada curativo dure em média 1 semana, mas isso depende da quantidade de secreção que ele acumular. Os curativos podem ser trocados quantas vezes necessários.

Visita final

Caso a sua ferida cicatrize antes da 13ª semana, você fará a última visita do estudo e colherá novamente sangue para fazer os mesmos exames do início para se certificar que tudo esteja bem. Você receberá instruções para o acompanhamento de sua doença venosa em ambulatório e, se necessário, será encaminhado para cirurgia ou outro tratamento que seu médico achar melhor. Caso haja aparecimento de nova úlcera, você poderá sempre retornar para ser atendido no mesmo lugar.

Quando chegar na 13ª semana e sua úlcera ainda não tiver cicatrizado, você fará a visita final do estudo, onde será feita a foto, colhida a amostra de sangue, anotados os seus problemas de saúde, preenchido um questionário de qualidade de vida e questionário de dor.

Mesmo que sua ferida ainda não tenha cicatrizado após a 13ª semana, você continuará a ser acompanhado até a completa cicatrização da ferida e receberá o mesmo material, atenção e suporte.

Sempre que achar necessário você poderá entrar em contato com a equipe de estudo para lhe atender. Sempre haverá alguém da equipe de estudo no hospital ou alcançável pelo telefone que você receberá para contato.

6) QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS RISCOS, DESCONFORTOS E EFEITOS COLATERAIS DECORRENTES DO ESTUDO?

O hidro coloide é uma substância muito usada para fazer curativos e tem se mostrado muito seguro, mas isso não quer dizer que não possa haver algum efeito colateral indesejado, principalmente reações alérgicas. O extrato de Jamelão (*Syzygium cumini*) é uma substância utilizada há muitos anos, principalmente na medicina oriental e na Índia, para diversos problemas como diabetes, carminativo, problemas alérgicos, analgésico, uso dermatológico e outras indicações. Não existe na literatura relatos de reações graves e experimentos em animais mostrou não ter toxicidade.

Assim como em uso de qualquer medicação, é possível que ocorram efeitos colaterais raros ou imprevisíveis, que podem ou não ser considerados sérios, por exemplo, você pode apresentar alergia à medicação em teste. Por essa razão, é importante que qualquer sintoma ou efeito colateral seja rapidamente relatado ao médico da pesquisa, mesmo que você ache que essas alterações não são relacionadas com a medicação em teste.

Se sua participação nesta pesquisa lhe trazer algum problema de saúde, você terá direito à assistência médica integral. Se forem necessárias consultas, exames ou internação, estes serão feitos no hospital e acompanhado pela equipe do estudo.

Como resultado de participar da seleção para esta pesquisa é possível que o médico da pesquisa encontre alguma doença da qual você não tinha conhecimento. Por exemplo, o exame físico pode mostrar que a sua pressão arterial está um pouco aumentada. Se isto ocorrer, seu médico informará você e discutirá o assunto conforme for adequado.

Serão tomadas todas as medidas possíveis para assegurar que os desconfortos e riscos de participar nesta pesquisa sejam minimizados.

O médico da pesquisa se compromete a informá-lo de todos os eventos adversos ocorridos durante o desenvolvimento desta pesquisa, a fim de que você possa repensar sua decisão em participar.

7) GRAVIDEZ / RISCOS REPRODUTIVOS PARA MULHERES COM POTENCIAL PARA ENGRAVIDAR:

Mulheres grávidas e/ou amamentando não podem participar dessa pesquisa. Se você for mulher com potencial para engravidar, será realizado um exame de urina para verificar se você está grávida. O exame deve estar negativo antes que você possa entrar na pesquisa.

Caso você tenha uma vida sexual ativa em que haja a possibilidade de engravidar, será fornecido métodos contraceptivos de sua escolha, ou que você já faça uso, como: camisinha, diafragma ou medicação anticoncepcional. Tudo isso orientado pelo seu médico.

Existem outros métodos que podem ser considerados eficientes e seguros pelo seu médico. Se você usa algum outro método atualmente e deseja participar desta pesquisa, informe isso ao seu médico. Se ele concordar com o uso desse método, deverá descrever à mão neste documento a escolha desse outro método e você deverá manifestar sua concordância, assinando ao lado.

Se por qualquer razão você entender que o uso de métodos contraceptivos não é necessário, ou se você não se sentir confortável em utilizar nenhum dos métodos aqui mencionados, você deve discutir sua posição, inclusive abstinência sexual, com seu médico para juntos tomarem a decisão mais conveniente para você.

Caso ocorra gravidez, a paciente será acompanhada e toda assistência necessária será dada à mãe e ao bebê até que se tenha certeza de que não houve nenhuma alteração decorrente do uso do produto da pesquisa.

Durante a pesquisa você não deverá engravidar, em razão dos riscos do tratamento da pesquisa para uma criança ainda não nascida ou recém-nascida

8) EXISTEM BENEFÍCIOS POR PARTICIPAR DO ESTUDO?

Se você concordar em participar dessa pesquisa, pode haver ou não benefício clínico direto para você. Esperamos que as informações derivadas dessa pesquisa, beneficiem outros pacientes com úlcera venosa no futuro. Um possível benefício seria a cicatrização mais rápida e indolor das feridas com um medicamento de menor custo e fácil de aplicar.

9) E QUANDO O ESTUDO TERMINAR?

Caso após o término do estudo você apresentar nova ferida e o medicamento se mostrar mais eficaz que os já existentes na SES/DF, você poderá retornar para ser tratado pela mesma equipe do estudo com a mesma medicação. Por estar sendo tratado no Sistema Único de Saúde, seu acesso a equipe é livre e garantido.

10) EXISTEM OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO?

Se você decidir não participar do estudo, você poderá utilizar outros curativos comercializados e disponíveis na SES/DF. Existem vários curativos disponíveis e seu médico irá ajudá-lo a escolher o tratamento disponível mais apropriado para você.

11) EXISTE ALGUMA REMUNERAÇÃO FINANCEIRA DECORRENTE DA MINHA PARTICIPAÇÃO?

A equipe de estudo irá fornecer gratuitamente a medicação do estudo, o material para curativo e irá acompanhá-lo em todo o estudo. Os exames de sangue, eco Doppler cultura e demais procedimentos não vão custar nada a você. Você não receberá nenhum pagamento para participar do estudo.

12) QUAL É O PROCEDIMENTO NO CASO DE DANO RELACIONADO À PESQUISA?

Se sua participação na pesquisa lhe trazer algum problema de saúde, você terá direito a assistência médica integral. Se forem necessárias consultas, exames ou internação, a equipe do estudo irá lhe acompanhar e dar total assistência durante todo o período

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você não está desistindo de quaisquer direitos legais aos quais você tem direito como participante de pesquisa.

13) MEU SIGILO SERÁ MANTIDO?

Asseguramos que seu nome não será revelado e não aparecerá nos resultados desta pesquisa e seus dados serão mantidos no mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

Ninguém além da equipe autorizada que lhe assiste saberá seu nome ou seus problemas de saúde.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em publicações científicas, quer os resultados sejam positivos ou negativos, mas seu nome não será revelado, sendo substituídos

por letras, números e/ou código específico do estudo. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do seu médico e equipe e, caso deseje, você poderá ter acesso aos seus próprios dados ou dados parciais da pesquisa, devendo solicitá-los ao seu médico.

14) EU TENHO O DIREITO DE NÃO PARTICIPAR OU DE ME RETIRAR DO ESTUDO?

Sua participação neste estudo é voluntária e você pode escolher em não participar ou, se concordar em participar, pode se retirar do estudo a qualquer momento, sem apresentar qualquer justificativa. Neste caso, nós o aconselhamos a conversar com seu médico antes. Se você se retirar do estudo, caso você concorde, serão coletados novos exames de sangue para a sua segurança e não serão coletados novos dados sobre você para o estudo, a menos que os dados sejam relativos a um efeito colateral relacionado ao estudo. Todos os dados já coletados para fins de estudo e toda nova informação sobre um efeito colateral decorrente do estudo serão enviados ao pesquisador.

Sua decisão em não participar ou de se retirar do estudo não envolverá qualquer penalidade ou perda de benefícios aos quais você tem direito e não afetará seu acesso ao atendimento médico.

Você será informado(a) sobre qualquer dado novo de segurança do medicamento, mesmo que você ache importante sair do estudo a qualquer momento.

15) QUEM EU DEVO CONTATAR EM CASO DE PERGUNTAS?

Você tem o direito de fazer quaisquer perguntas referentes ao potencial e/ou riscos conhecidos deste estudo a qualquer momento. Se você tiver alguma pergunta relacionada a este estudo ou a sua participação ou ainda se você apresentar algum efeito colateral, você deve contatar o Dr. Gilson Roberto de Araújo através do telefone (61) 3327-3715 ou (61) 99985-0405 (disponível 24 horas), ou a Sra. Lenisa Cezar Vilas Boas, no telefone: (61) 3327-3715, celular: (61) 99112-5254. Eles podem ser encontrados no Hospital Regional da Asa Norte – HRAN, que fica no SMHN, Quadra 101, Área Especial, no horário das 08:00h às 18:00h.

Se você tiver alguma pergunta sobre seus direitos e sua participação no estudo, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF, pelo telefone (61) 3325-4955, ou

no endereço: SMHN, Quadra 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Brasília-DF, CEP: 70710-907. No horário: 08:00h às 12:00h. Este comitê avaliou este estudo para auxiliar na garantia da proteção dos direitos e bem-estar dos sujeitos e assegurar que o estudo seja conduzido de acordo com os princípios éticos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

“A finalidade deste estudo, os procedimentos a serem seguidos, os riscos e os benefícios foram explicados para mim. Eu pude fazer perguntas e estas foram respondidas satisfatoriamente. Fui informado sobre a pessoa que devo entrar em contato se eu tiver mais perguntas. Entendo que minha participação é voluntária e que a recusa em participar deste estudo não envolverá qualquer penalidade nem perda de benefícios. Também entendo que posso retirar meu consentimento e descontinuar minha participação a qualquer momento, sem penalidades e sem prejuízo do tratamento médico atual ou futuro nesta instituição e que o Dr. Gilson Roberto de Araújo poderá encerrar minha participação a qualquer momento, se ele considerar ser do meu melhor interesse. Fui informado de que, caso eu concorde em participar, eu devo assinar este Termo de Consentimento livre e Esclarecido em duas vias, sendo que uma via assinada também pelo Pesquisador Responsável será mantida comigo.”

Nome do Sujeito / Representante Legal (em letra de forma)

Assinatura do Sujeito / Representante Legal

Data

Nome do Pesquisador Responsável (nome em letra de forma)

Assinatura do Pesquisador Responsável

Data

* A assinatura da testemunha é necessária apenas quando o voluntário for analfabeto e/ou assinar com impressão datiloscópica.


Nome da Testemunha Imparcial (nome em letra de forma)*

Assinatura da Testemunha Imparcial*

Data

Randomized, double-blind clinical trial comparing the healing of stasis ulcers in lower limbs with standard hydrocolloid gel dressings and with dressings with *Syzygium cumini* extract

Gilson Roberto de Araújo¹ , Bruna Stefany Bento de Sousa Teles¹, Giovana Cardoso Xoteslem², Taís Gratieri³, Renata Costa Fortes⁴ and Maria Rita Novaes¹

Phlebology
2022, Vol. 0(0) 1–9
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/02683555221088380
journals.sagepub.com/home/phl


Abstract

Objective: To evaluate the healing of venous ulcers in the lower limbs (VLU) using dressings with hydrocolloid gel associated with *Syzygium cumini* extract (SHG) compared to standard hydrocolloid gel dressings (HG).

Method: This prospective, double-blind, randomized trial recruited 90 patients with VLU divided into: dressings with SHG ($n = 44$) and dressings with HG ($n = 46$). Primary endpoint was healing in the 14th visit. Secondary endpoints were healing rate, complete healing during follow-up, and improvement in the pain scale and in quality of life.

Results: There were no significant between-group differences in healing ($p = 0.15$). The wound area made healing difficult ($p = 0.008$). Age, body mass index, and wound time demonstrated a tendency to worsen the healing. Positive culture for *Pseudomonas aeruginosa* resulted in 88% reduction in the healing risk ($p < 0.0001$).

Conclusion: There was no difference between the dressings evaluated. The presence of *Pseudomonas aeruginosa* significantly impaired wound healing.

Keywords

Leg ulcers, venous disease, venous ulceration, wound care

Introduction

Venous ulcers (VU) are relatively common in the adult population and their prevalence ranges from 0.3% of active VU in adults to over 4% in patients over 65 years and 1% of active or healed ulcers in the adult population.^{1–4} When not adequately managed, nearly 30% of healed VUs recur within the first year, and this rate increased to 78% after 2 years.⁵ Currently, there are a large number of VU dressings on the market, but previous studies, including two Cochrane reviews, concluded that there are no relevant differences in terms of healing when comparing alginate, foam, and hydrocolloid dressings. Other reports suggest that dressings composed of sucralfate, cadexomer iodine, and zinc oxide appear to have better results.^{6–8} In all these analyses, the only common factor that improved the cure rate was the presence of compression (especially in multilayers).⁹

Identifying a substance with bactericidal, anti-inflammatory, and healing action, low cost, and low risk of allergic reaction, has been an aim of those who deal with the treatment of stasis ulcers. Extracts of *Syzygium cumini*

¹Faculty of Health Science, Federal District Health Department, Vascular Surgery, University of Brasília, Brasília, Brazil

²Vascular Surgery, Secretary of State for Health of the Federal District, Brasília, Brazil

³Laboratory of Food, Drugs, and Cosmetics (LTMAC), University of Brasília, Brasília, Brazil

⁴School of Health Sciences (ESCS), Secretary of State for Health of the Federal District, Brasília, Brazil

Corresponding author:

Gilson Roberto de Araújo, Faculty of Health Science, Federal District Health Department, Vascular Surgery, University of Brasília, SHIS QI 29 Conj 3 Casa 16, Lago Sul, Brasília 71675230, Brazil.
Email: groberto2011@gmail.com



are present in the pharmacopeia and can potentially meet these requirements because this plant's components (root, stem, leaves, fruits, and seeds) contain a large amount of phenolic acids, flavonoids, tannins, fatty acids, essential oils, sugars, minerals, and vitamins.^{10–12} These substances have antibacterial,^{13–16} antioxidant,^{17–19} antiproliferative, anti-inflammatory,^{10,20} anti-tumor activity,¹⁸ and anti-allergic, being also suitable and safe for dermatological use.^{20,21} We aimed to verify the action of *Syzygium cumini* on the speed and healing rate of venous ulcers.

Materials and methods

Study design

This is a prospective, randomized, double-blind clinical study comparing venous ulcer dressings with hydrocolloid gel with 50% *S. cumini* extract (treatment A) versus hydrocolloid gel alone (treatment B).

Consecutive patients referred for treatment of VU were recruited at an outpatient vascular clinic at the *Hospital Regional da Asa Norte* (HRAN) of Brasília, Brazil, between February 2018 and August 2020. All patients signed an informed consent form before the start of the study. The study was approved by the local ethic committee and registered under the number (UTN – Universal Trial Number) U1111-1260-7361.

Study subjects

The patients included were both genders, over 18 years old, had lower-limb VUs with more than 2 weeks duration, and larger than 3 cm². No maximum time, size, or age limit was established. Patients were followed from the first visit (V1) until healing or until the end of the study, every 15 days.

The following exclusion criteria were adopted: ulcers with clinical requirement to use antibiotic systemic therapy or that have received antibiotic therapy less than 2 weeks before the start of the study; ulcers that affected the muscles and tendons (stages II and III of the International Association of Enterostomal Therapy [IAET] classification); pregnant or breast-feeding women; leukocytosis > 11,000 leukocytes/mm³; systemic infection; ankle-brachial pressure index (ABPI) < 0.85; clinically significant healing disorders, including liver, kidney, autoimmune, rheumatic, hematological, and neurological conditions; cancer (except non-melanoma skin cancer); renal failure with creatinine clearance of < 30 mL/min; hepatic insufficiency defined as serum bilirubin of > 2 mg/dL or serum albumin of < 2.5 g/dL; glycated hemoglobin (HbA1c) of > 9%; hemoglobin of < 10 g/dL; hematocrit of < 30%; platelets of < 100,000/mm³; serum albumin of < 3.0 g/dL; known allergic reaction to any of the components used in the dressings; ulcers that could not be characterized as having a venous origin;

chronic use of corticosteroids (>15 days) or chemotherapy; and relevant lower-limb edema of cardiac or systemic origin other than venous insufficiency.

Baseline evaluation

Once eligible, we recorded the personal and clinical data of the patients at baseline, including physical examination, blood pressure, heart rate, temperature, duration of illness, previous treatments, concomitant medications, comorbidities, Body Mass Index (BMI) and ABPI measurement, laboratory tests (blood count, blood glucose, HbA1c, aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], bilirubin, urea, creatinine, serum albumin), and the collection of a wound fragment for culture (repeated after 15 days of treatment). All patients underwent a Duplex scan evaluation. Patients were followed from the first visit until healing or until the end of the study, every 15 days. A photographic record of the ulcer was performed at a distance of 27 cm and the calculation of the lesion area was estimated using the Image J software, version 1.3.1 (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). To assess perceived quality of life, The Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCQ) was applied during the first visit and repeated after 12–14 weeks of treatment (V8). Pain was evaluated using the Visual Analog Scale (VAS).

Randomization and masking

Once selected, during visit 1, the patients were randomized by *random.org* system (in blocks of four patients) and then allocated to one of the treatment groups: hydrocolloid gel with 50% *S. cumini* extract (treatment A) or hydrocolloid gel alone (treatment B). Assignment allocation was independent. We do not blind the outcome raters.

Material e procedures

The *S. cumini* extract was produced by the company Distriol[®] from the plant's flowers, bark, and seeds. The composition of the base gel formulation is a mixture of hydrocolloid gel and 50% hydroalcoholic extract of *S. cumini* in a proportion of 1:1. Chromatographic analysis (HPLA) of the *S. cumini* extract was performed at the Pharmacy Department of the University of Brasília (UnB). The marker reported was catechin using the method described by Ferreira-Nunes.²² The cultures were sown onto three media: MacConkey agar, blood agar, and chocolate agar, using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry and read in a Vitek[®] MS microbial identification device (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France).

The first dressing was made with the gel of the study, gauze, and crepe, and the patient was instructed about the placement of the Circaid Juxtalite[®] calf and foot boot under

40 mmHg compression. Return visits occurred every 15 days and bandage exchange frequency was of 1, 2, or 3 days according to secretion volume. Bandage exchange was performed mostly in primary health care system and secondarily at home when the patient felt more comfortable, and their caretaker had proper training. When the wound was evaluated, relevant data were recorded about adverse events, concomitant medications, and pain, a photographic record was made, and the healing index was calculated using the formula

$$\frac{(\text{Initial area} - \text{Final area}) \times 100}{\text{Initial area}}$$

Statistical analysis

The sample size was estimated on a beta power of 80% and an alpha power of 5%, single-tailed based on a study which included 44 patients with chronic VU. Considering a percentage difference of 28% between the two groups,²³ the sample size was defined as 88 patients. During the study, 95 patients were included, 5 of which were later excluded because of the loss of follow-up. The remaining 90 patients were then randomly distributed into two groups: 44 patients for treatment A and 46 for treatment B. Chi-square tests were used for categorical variables. Student's t-test and Mann-Whitney U test for numerical variables. The relationships between the primary outcome and other variables were analyzed using logistic regression models (LRM). The Wald test and the likelihood test were used to evaluate the significance of the coefficients. We analyzed differences in

healing rates with a Kaplan–Meier plot and estimated Hazard ratios (HR) with the Cox model. HR and confidence intervals (at 95%) were calculated based on the presence or absence of the primary outcome over the follow-up time. A p -value < 0.05 was considered significant.

Results

A total of 95 patients were initially included. Four patients in treatment A and one in treatment B were lost during follow-up, with 44 patients remaining in treatment A and 46 patients remaining in treatment B (Figure 1). The patients' characteristics were similar in terms of age, blood pressure, BMI, temperature, and heart rate (Table 1). As for contamination, 96.7% presented positive cultures at V1 or V2, and *Pseudomonas aeruginosa* appeared in 45.5% of the patients in treatment A, 26.1% of those in treatment B ($p = 0.10$), and 36.36% of all patients, either alone or associated with other bacteria. Taking into account the excluded patients, no parameter had a statistically significant change (Table 1).

In the evolution of the wounds, the complete healing outcome at visit 14 demonstrated no statistical difference (50% in treatment A vs. 63% in treatment B; $p = 0.30$). There was no difference in terms of survival between the groups. (Figure 2). In the final analysis, 77.3% of the patients in treatment A and 73.9% of the patients in treatment B achieved complete healing. The speed of healing in mm^2/day was similar between the groups ($9.16 \text{ mm}^2/\text{day}$ in treatment A vs. $12.7 \text{ mm}^2/\text{day}$ in treatment B; $p = 0.27$). Moreover, it was not observed difference for the other

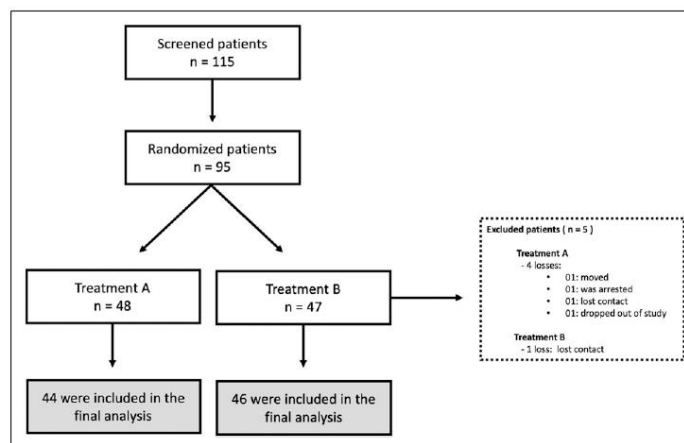


Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow diagram for subjects involved in the trial. The patients' progress through the trial is indicated in the diagram, including final N values for each study group.

Table 1. Characteristics of the study participants at the baseline, including patients excluded due to loss of follow-up.

	Treatment A	Treatment A (excluded + not excluded)	Treatment B	Treatment A (excluded + not excluded)	<i>p</i> *	<i>p</i> **
Baseline and final characteristics						
<i>n</i>	44	48	46	47		
Male gender (%)	13 (29.5)	NA	23 (50.0)	NA	0.07	—
Age (mean [SD])	57.45 (12.19)	55.9 (10.96)	58.07 (14.12)	56.79 (14.91)	0.82	0.77
Initial BMI (mean [SD])	31.71 (7.25)	31.60 (8.03)	31.34 (6.07)	31.55 (6.36)	0.80	0.97
Final BMI (mean [SD])	31.06 (6.12)	NA	31.14 (6.72)	NA	0.96	—
Initial SBP (mean [SD])	138.98 (20.30)	134 (22.1)	136.02 (20.79)	134.38 (21.89)	0.50	0.81
Initial DBP (median [IQR])	90.0 (74, 92)	88 (74, 91)	90.0 (80, 100)	88.3 (74, 98)	0.61	0.87
Final SBP (mean [SD])	136.28 (19.48)	NA	132.68 (16.59)	NA	0.39	—
Final DBP (mean [SD])	84.83 (14.39)	NA	87.51 (14.16)	NA	0.42	—
Initial HtR (mean [SD])	70.70 (10.71)	68.3 (10.5)	69.05 (11.91)	67.93 (12.19)	0.50	0.97
Final HtR (mean [SD])	70.47 (10.43)	NA	69.57 (12.40)	NA	0.74	—
Initial temperature (median [IQR])	36.0 (35.7, 37.0)	35.9 (35.5, 36.7)	35.8 (35.5, 36.1)	35.8 (35.5, 36.1)	0.01	0.94
Initial temperature (median [IQR])	35.95 (35.5, 36.2)	NA	35.90 (35.4, 36.1)	NA	0.65	—
Duration of ulcer (months) (median [RQ])	24.00 (6.00, 60.00)	NA	12.00 (5.75, 36.00)	NA	0.59	—
Wound area at visit 1 (mm ²) (median [IQR])	611 (325, 1987)	874 (464, 2018)	809 (441, 1597)	876 (491, 1645)	0.60	0.83
Presence of microorganisms in the cultures of visits 1 and/or 2 (%)						
<i>Pseudomonas</i> (%)	20 (45.5)	22 (45.8)	12 (26.1)	12 (26.1)	0.10	1.00
<i>Acinetobacter</i> (%)	2 (4.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.45	1.00
<i>Enterobacter</i> (%)	4 (9.1)	4 (8.4)	9 (19.6)	9 (19.6)	0.14	0.98
<i>Staphylococcus</i> (%)	27 (61.4)	28 (58.3)	31 (67.4)	32 (68.1)	0.59	0.88
<i>Enterococcus</i> (%)	8 (18.2)	9 (18.8)	8 (17.4)	8 (17.4)	1.00	1.00
<i>Stenotrophomonas</i> (%)	0 (0.0)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1.00	1.00
<i>E. coli</i> (%)	0 (0.0)	0	2 (4.3)	2 (4.3)	0.49	1.00
<i>Klebsiella</i> (%)	4 (9.1)	4 (8.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	0.33	0.98
<i>Morganella</i> (%)	3 (6.8)	3 (6.3)	4 (8.7)	4 (8.7)	1.00	1.00
<i>Proteus</i> (%)	4 (9.1)	5 (10.4)	6 (13.0)	6 (13.0)	0.79	0.98
<i>Serratia</i> (%)	1 (2.3)	1 (2.1)	2 (4.3)	2 (4.3)	1.00	1.00
<i>Streptococcus</i> (%)	1 (2.3)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.00	1.00

**p* for the comparison between treatment A versus treatment B (only non-excluded patients).

***p* for the comparison between excluded + non-excluded patients versus non-excluded patients.

secondary outcomes: pain and quality of life levels (Supplementary Table 1 and Supplementary Table 2).

In the outcome of complete wound healing in V14, the Cox univariate regression model showed no difference in healing when comparing the types of dressing used in both groups (HR 1.7059; CI [0.7387–4.011]; *p* = 0.15), considering the treatment modality, patient age, BMI, and wound duration. Positive culture for *Pseudomonas aeruginosa* was the single factor with the greatest relevance in relation to healing difficulty, with an 88% reduction in the healing risk (95% CI 47–95%) and its presence had statistical significance (HR 0.1229; CI [0.041777–0.3263]; *p* < 0.0001). The wound area at V1 (every additional 100 mm²) was statistically significant for healing difficulty (HR 0.9506; CI [0.90,955–0.9811]; *p* = 0.008, *p* < 0.05).

Three multivariate analysis models were performed. The first one considered the variables type of treatment, patient age, BMI, and wound area at V1. Every 100 mm² more of baseline area of the wound determined a 5% reduction (95% CI 2%–9%) in the chance (measured as the hazard ratio) of complete healing up to V14 in the multivariate Cox regression. Every additional 1 kg/m² in the BMI was associated with 7% (95% CI 1–15%) fewer chances of complete healing up to V14 in the multivariate analyses, and every additional year of age presented a borderline (no significant) negative association with the chance of healing up to V14.

The second model evaluated the variables patient age, BMI, wound area at V1, and positive culture for *Pseudomonas aeruginosa*. In this model, only the presence of *Pseudomonas* and the baseline wound area were negatively

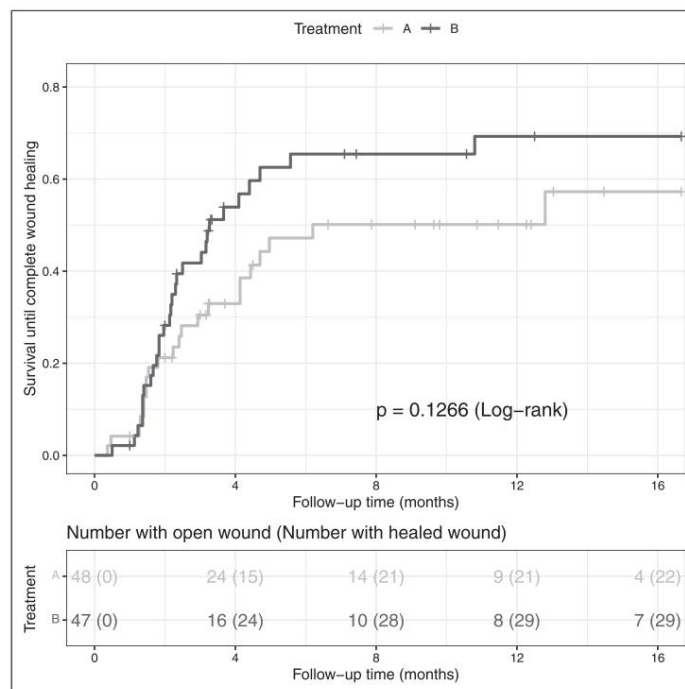


Figure 2. Kaplan–Meier curve for the chance of complete wound healing over time.

and significantly related to complete healing up to visit 14. The presence of *Pseudomonas* was associated with an 18% (95% CI, 5%–47%) lower risk of complete healing. In the third model, the variables type of treatment, BMI, wound area at V1, and positive culture for *Pseudomonas* were considered. Only the presence of *Pseudomonas* was negatively and significantly related to complete healing at V14 and associated with a healing risk of 84% (95% CI 55–95%), with large statistical significance (HR 1.569; [CI 0.0507–0.4520]; $p = 0.0007$, $p < 0.001$). The wound area at V1 presented a borderline relationship (Table 2). No patient presented any allergic reaction to the dressing or any variation of physical and laboratory parameters during the study.

The most common concomitant diseases were: arterial hypertension with 43 patients and previous deep venous thrombosis with 18 patients (Supplementary Figure 1). As for concomitant medications, the most prevalent were AT1 receptor blockers (23); venotonics (19); diuretics (15); AAS (14), all of them with greater frequency in treatment B (Supplementary Figure 2).

Discussion

The study demonstrated a final healing rate of 77.3% for the patients in treatment A (with *S. cumini* extract) and 73.9% for treatment B patients (without *S. cumini* extract). The efficient and acceptable inelastic compression from the Circaid Juxtalite® system should be considered in this healing rate. In a comparative study between adjustable inelastic compression (Circaid®) and four-layer elastic dressings, inelastic compression was more effective both in improving the healing index (HR 0.56; CI 0.33–0.96)²³ and in the greater convenience of adjusting the level of compression.¹⁶ In this study, no patient ceased to adhere to the treatment for any problems with the compression system.

Lesion area in V1 presented itself as a risk factor for healing retardation with the increase of 100 mm² of lesion area causing an increase in healing difficulty, (HR 0.9506; CI [0.90,955–0.9811]; $p = 0.008$, $p < 0.05$), in univariate model, which was confirmed in at least 2 other multivariate models (models 1 and 2). In a revision made by Parker et al.,

Table 2. Evolution of wound healing by multivariate time-dependent Cox regressions (considering complete wound healing until visit 14 as the outcome).

	Hazard ratio	95% confidence interval		p
		Lower limit	Upper limit	
Univariate models				
Treatment B versus Treatment A	1.7059	0.7389	4.0011	0.15
Age (every 1 year more)	0.9721	0.9394	1.0042	0.09
Initial BMI (every 1 kg/m ² more)	0.96805	0.9033	1.0338	0.33
Wound area at visit 1 (every 100 mm ² more)	0.9506	0.90955	0.9811	0.008
Wound duration (every 1 year more)	0.94911	0.87178	1.0045	0.12
Positive culture for <i>Pseudomonas</i>	0.1229	0.041777	0.3263	0.00005
Multivariate model 1*				
Treatment B versus Treatment A	1.6357	0.64340	4.2327	0.26
Age (every 1 year more)	0.97060	0.93242	1.0079	0.08
Initial BMI (every 1 kg/m ² more)	0.93040	0.85395	0.9938	0.02
Wound area at visit 1 (every 100 mm ² more)	0.94986	0.90676	0.9812	0.004
Multivariate model 2*				
Age (every 1 year more)	0.978464	0.938204	1.0186	0.29
Initial BMI (every 1 kg/m ² more)	0.950382	0.867589	1.0321	0.24
Wound area at visit 1 (every 100 mm ² more)	0.967796	0.928702	0.9916	0.04
Positive culture for <i>Pseudomonas</i>	0.181315	0.057443	0.5364	0.002
Multivariate model 3*				
Treatment B versus Treatment A	1.4069	0.5204	3.8102	0.49
Initial BMI (every 1 kg/m ² more)	0.9503	0.8675	1.0321	0.24
Wound area at visit 1 (every 100 mm ² more)	0.9705	0.9315	0.9928	0.05
Positive culture for <i>Pseudomonas</i>	0.1569	0.0507	0.4520	0.0007

from the 14 studies that took in consideration lesion area as a risk factor for healing retardation, 7 identified a correlation between lesion size and healing difficulty, 2 examined areas > 10 cm and > 20 cm as having correlation with difficulty in healing and 7 failed in showing a correlation between these two factors, possibly because of different classifications used for wound area and restrictions in inclusion criteria in relation to wound area.²⁴

We were unable to show retardation in healing based in patient age as suggested by Taylor et al., (HR 0,9721; CI [0,9394–1,0042]; $p = 0.09$).²⁵

Ulcer duration was also not a prognosis for healing difficulty in our analysis (HR 0,9491; CI [0,8717–1,0045]; $p = 0.12$), in contrariety to the study of Meaume et al., which in a prospective multicentric with 330 cases calculated in logistic regression that a duration superior to 3 months was a non-healing predictive factor (OR 4.8, 95%, CI [2-11.8]; $p = 0.01$).²⁶

In Parker's revision, however, the correlation between lesion time and healing retardation was suggested in 15 studies, but not found in another 7, all of them in evidence levels III and IV.²⁴

All patients in the study were referred from primary health centers, and most had bacterial contamination or infection (96.7%), 36.6% by pseudomonas.

Because contamination and infection play a decisive role in healing difficulty, increasing by >80% the chance of complete healing not occurring at all, as shown in Table 2.

The most commonly isolated agents in cultures of chronic venous ulcers are *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, often forming a biofilm resistant to antimicrobial therapy.²⁷ *S. aureus* is usually detected in the superficial ulcerated layer; however, *P. aeruginosa* is found in deeper regions of the wound bed. *S. aureus* is highly sensitive to several antibiotics (methicillin-sensitive), although in recent decades its pharmacological treatment has been complicated by the development of resistance (methicillin-resistant *S. aureus* [MRSA]).²⁸ However, *P. aeruginosa* presents high resistance to antibiotics, both intrinsic and acquired, making its treatment particularly challenging.²⁹ Wounds infected by *P. aeruginosa* have been associated with larger initial areas, longer time required for the healing of ulcers, and in extreme cases, it completely prevented the ulcer from healing.³⁰ Reports by Pastar et al. and Leon et al. suggested that the simultaneous presence of *S. aureus* and *P. aeruginosa* culminated in a mutual potentiation of their virulence, delaying the healing process.^{31,32}

The coverings should probably contain certain bactericidal element in their composition, as shown in meta-

analyses that suggest some advantage in dressings containing iodine or silver.^{22,33,34}

A study with *Syzygium cumini* by Turatti²¹ demonstrated that cytotoxicity, mutagenic effects, genotoxicity, and microbiological control proved to be satisfactory in the use of this plant, without risk of contamination and suitable for dermatological use. Using the same *S. cumini* extract as in this study, submitted to ultraviolet high performance liquid chromatography (HPLC-UV), Ferreira-Nunes²² demonstrated the quantification of catechin from this extract, its skin permeation, and its stability for dermatological formulations. The extract of *Syzygium cumini* was selected based on a study carried out at the University of Brasília that analyzed infection by *Staphylococcus hyicus* in pig's tail leading to ulceration and tissue necrosis. The animals underwent topical treatment with 20% ethanolic extract of *Syzygium cumini* and *Calendula officinalis*. At the end of treatment, all wounds had complete recovery, with no need for systemic antibiotic therapy.³⁵

At the same time, Rubbel Singla³⁶ developed a dressing with nanocomponents impregnated with silver nanoparticles in a matrix of cellulose nanocrystals isolated from *S. cumini* leaves. The compound was topically used in wounds of diabetic rats and compared to control groups with petrolatum-based dressings in nine different groups with various concentrations of the compounds. A significant improvement in healing was observed through decreased inflammation and increased angiogenesis, collagen deposition, and neoepithelialization rates, leading to the formation of aesthetically healthy skin in less time compared to the controls.

This same research group is developing a new clinical trial that will associate the use of *S. cumini* and silver nanoparticles in the treatment of wounds.

Limitations

Some limitations in our study must to be acknowledge. First, our sample of patients is small, which compromises the application of the conclusions of this study to other populations. Recruitment of patients was abruptly interrupted by the pandemic caused by the new coronavirus (COVID-19), limiting the final sample size.

Secondly, this study included individuals of different ages, different body mass index, and wounds of different sizes and evolution times. Although this form of sampling approaches the reality found in clinical practice, on the other hand, it makes the sample heterogeneous and the treatment of wounds challenging.

Conclusion

Although the extract of *S. cumini* associated with hydrocolloid gel exhibited a higher healing rate, this result was

not statistically significant for venous ulcers in a scenario close to the situation found in actual medical practice, with large and long-lasting wounds. Factors such as initial wound size, patient weight, and age have shown to be negative factors in wound healing. Contamination and infection, primarily by *Pseudomonas aeruginosa*, proved to be a determining factor against the possibility of wound healing, reducing by more than 80% the chance of a favorable healing outcome. It will be difficult for dressings without substances that effectively reduce bacterial contamination to show any improvement in current healing rates.

Acknowledgments

The authors sincerely appreciate the help and guidance of everyone involved in conducting this study and the support from partners: FEPECS (Foundation for Teaching and Research in Health Sciences), Farmacotécnica©, Medi©, and Sabin Laboratory.

Contributorship

Study design: 1. de Araújo, Gilson, 2. Gratieri, Tais, 3. Fortes, Renata, and 4. Novaes, Maria.

Analysis and interpretation of data: 1. de Araújo, Gilson, 2. Teles, Bruna, and 3. Novaes, Maria.

Data collection: 1. de Araújo, Gilson and 2. Xoteslem, Giovana.

Writing of the article: 1. de Araújo, Gilson and 2. Teles, Bruna. Critical text review: 1. de Araújo, Gilson, 2. Teles, Bruna, and 3. Novaes, Maria.

Final approval of the article: 1. de Araújo, Gilson and 2. Teles, Bruna.

Statistical analysis: 1. de Araújo, Gilson and 2. Teles, Bruna,

Overall responsibility for the study: 1. de Araújo, Gilson.

Financing information: 1. de Araújo, Gilson.

Conflicting interests

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research was partially supported by FEPECS (Foundation for Teaching and Research in Health Sciences), Farmacotécnica ©, Sabin Laboratory © and Medi ©.

Ethical approval

All patients signed an informed consent form before the start of the study. The study was approved by the HRAN ("Hospital Regional da Asa Norte" - North Wing Regional Hospital) local ethics committee under number 2.137.573 on June 26, 2017. The study

was approved and registered under the number (UTN – Universal Trial Number) U1111-1260-7361.

Guarantor

I declare that the guarantor of this article is Gilson Roberto de Araújo.

Trial registration

Registration <https://apps.who.int/tn/>, (UTN – Universal Trial Number) U1111-1260-7361.

ORCID iD

Gilson Roberto de Araújo  <https://orcid.org/0000-0002-3195-6676>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

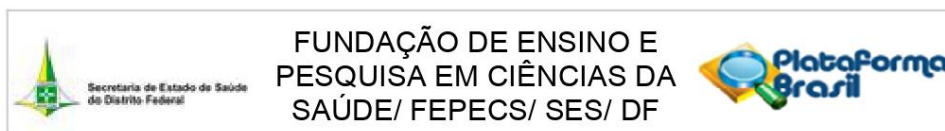
References

- Bergqvist D, Lindholm C and Nelzen O. Chronic leg ulcers: The impact of venous disease. *J Vasc Surg* 1999; 29(4): 752–755.
- Callam MJ, Ruckley C V, Harper DR, et al. Chronic ulceration of the leg: Extent of the problem and provision of care. *Br Med J Clin Res Ed* 1985; 290(6485): 1855.
- Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: Prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol* 1986; 15(2): 210–217.
- Brem H, Kirsner RS and Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg* 2004; 188(1A Suppl): 1–8.
- Mayer W, Jochmann W and Partsch H. Varicose ulcer: healing in conservative therapy. A prospective study. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(10–11): 250–252. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/7856198> (■■■).
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003557.
- Stacey MC, Jopp-Mckay AG, Rashid P, et al. The influence of dressings on venous ulcer healing--a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 1997; 13(2): 174–179.
- Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, et al. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): CD012583, Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/29906322> (■■■).
- O'meara S, Cullum N, Nelson EA, et al. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(11): CD000265.
- Srivastava S and Chandra D. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: A review. *J Sci Food Agric* 2013; 93(9): 2084–2093.
- Swami SB, Thakor NSJ, Patil MM, et al. Jamun (*Syzygium cumini* (L.)): A Review of its food and medicinal uses. *Food Nutr Sci* 2012; 03(08): 1100–1117.
- Ayyanar M and Subash-Babu P. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A review of its phytochemical constituents and traditional uses. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2(3): 240–246.
- Louise B and Gondim C. In vitro antibacterial and non-stick activity of extracts from leaves of *Psidium guineense* Sw. and *Syzygium cumini* (L.) Skeels on oral microorganisms. 2012; 60: 359–365.
- Mohamed AA, Ali SI and El-Baz FK. Antioxidant and antibacterial activities of crude extracts and essential oils of *Syzygium cumini* leaves. *PLoS One* 2013; 8(4): e60269.
- Oliveira GF De, Araçari N, Cardoso J, et al. Antimicrobial activity of *syzygium cumini* (Myrtaceae) leaves. *Extract* 2007; 381–384.
- Damstra RJ and Partsch H. Prospective, randomized, controlled trial comparing the effectiveness of adjustable compression Velcro wraps versus inelastic multicomponent compression bandages in the initial treatment of leg lymphedema. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2013; 1(1): 13–19.
- Ruan ZP, Zhang LL and Lin YM. Evaluation of the antioxidant activity of *Syzygium cumini* leaves. *Molecules* 2008; 13(10): 2545–2556.
- Aqil F, Gupta A, Munagala R, et al. Antioxidant and anti-proliferative activities of anthocyanin/Ellagitannin-enriched extracts from *Syzygium cumini* L. (Jamun, the Indian Blackberry). *Nutr Cancer* 2012; 64: 37–41.
- Siani AC, Souza MC, Henriques MGMO, et al. Anti-inflammatory activity of essential oils from *Syzygium cumini* and *Psidium guajava*. *Pharm Biol* 2013; 51(7): 881–887.
- Chhikara N, Kaur R, Jaglan S, et al. Bioactive compounds and pharmacological and food applications of *Syzygium cumini* - A review. *Food Funct* 2018; 9(12): 6096–6115.
- Turatti KF. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: Quality assessment, morphoanatomical study, study of antimicrobial, preservative, genotoxic, mutagenic, and cytotoxic activity, and incorporation into cosmetic formulations for topical use. In: *Graduate Program in Pharmaceutical Sciences. Araraquara: Julio de Mesquita Filho* São Paulo State University, Prince, KA: PhD Thesis, Faculty of Pharmaceutical Sciences. Advisor: Salgado HRN. Co-advisor: Correa MA, 2008, p. 184. In Portuguese.
- Ferreira-Nunes R, Gratieri T, Gelfuso GM, et al. Mixture design applied in compatibility studies of catechin and lipid compounds. *J Pharm Biomed Anal* 2018; 149: 612–617. Available at: DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.069.
- Damstra RJ and Partsch H. Prospective, randomized, controlled trial comparing the effectiveness of adjustable compression Velcro wraps versus inelastic multicomponent compression bandages in the initial treatment of leg lymphedema. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2013; 1(1): 13–19.

AQ2

24. Parker CN, Finlayson KJ, Shuter P, et al. Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: A review of the literature. *Int J Clin Pract* 2015; 69(9): 967–977.
25. Taylor RJ, Taylor AD and Smyth JV. Using an artificial neural network to predict healing times and risk factors for venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002; 11(3): 101–105.
26. Meaume S, Couilliet D and Vin F. Prognostic factors for venous ulcer healing in a non-selected population of ambulatory patients. *J Wound Care* 2005; 14(1): 31–34.
27. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, et al. Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. *J Clin Microbiol* 2009; 47(12): 4084–4089.
28. Forster AJ, Oake N, Roth V, et al. Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: a systematic review. *Am J Infect Control* 2013; 41(3): 214–220.
29. Schmidtchen A, Wolff H and Hansson C. Differential proteinase expression by *Pseudomonas aeruginosa* derived from chronic leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(6): 406–409.
30. Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J* 2006; 3(3): 225–231.
31. Pastar I, Nusbaum AG, Gil J, et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One* 2013; 8(2): e56846.
32. DeLeon S, Clinton A, Fowler H, et al. Synergistic interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in an in vitro wound model. *Infect Immun* 2014; 82(11): 4718–4728.
33. Weller CD, Evans SM, Staples MP, et al. Randomized clinical trial of three-layer tubular bandaging system for venous leg ulcers. *Wound Heal Soc [And] Eur Tissue Repair Soc* 2012; 20(6): 822–829.
34. Blecken SR, Villavicencio JL and Kao TC. Comparison of elastic versus nonelastic compression in bilateral venous ulcers: A randomized trial. *J Vasc Surg* 2005; 42(6): 1150–1155.
35. Silva FL, Araújo JM, Valle ACV, et al. Outdoor treatment of tail necrosis in piglets with ethanol extract of jambolan (*Syzygium cumini* L. Skeels): Case report. In: Tratamento de necrose de cauda em leitões ao ar livre com extrato etanólico de jamelão (*Syzygium cumini* L. Skeels): Relato de caso.] XXIV Symposium on Medicinal Plants of Brazil-2016, Belo Horizonte, 21–24 September 2016. In Portuguese.
36. Singla R, Soni S, Patial V, et al. Cytocompatible antimicrobial dressings of *syzygium cumini* cellulose nanocrystals decorated with silver nanoparticles accelerate acute and diabetic wound healing. *Sci Rep* 2017; 7(1): 10457.

ANEXO XXII – A PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE CEP/FEPECS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, COMPARATIVO EM CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE ESTASE DE MEMBROS INFERIORES ENTRE CURATIVOS PADRÃO E CURATIVO PADRÃO COM EXTRATO DE *Syzygium cumini*.

Pesquisador: GILSON ROBERTO DE ARAUJO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67373317.8.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital Regional da Asa Norte - HRAN

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL FAPDF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.137.573

Apresentação do Projeto:

Parecer 2.137291 já relatado anteriormente.

Objetivo da Pesquisa:

Parecer 2.137291 já relatado anteriormente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Parecer 2.137291 já relatado anteriormente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Parecer 2.137291 já relatado anteriormente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

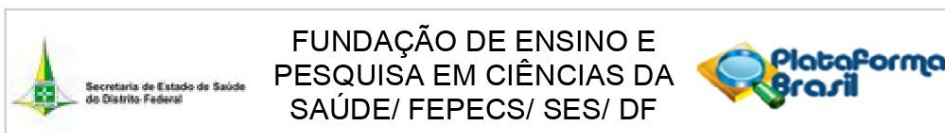
Parecer 2.137291 já relatado anteriormente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram sanadas satisfatoriamente.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (63)3254-9551 **E-mail:** comiteeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.137.573

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_905007.pdf	07/06/2017 15:33:21		Aceito
Outros	Resposta_Parecer_Pendencia.doc	07/06/2017 15:23:31	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DR_GILSON_CEP.doc	19/04/2017 14:39:56	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DETALHADO_FINAL.doc	19/04/2017 14:38:32	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	19/04/2017 14:37:12	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Outros	CV_LATTES_DR_GILSON_2017.pdf	19/04/2017 12:32:41	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	19/04/2017 12:31:15	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Outros	Termo_concordancia_assinado.pdf	19/04/2017 12:30:43	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Outros	Declaracao_hospitalizacao_assinada.pdf	19/04/2017 12:30:14	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Outros	Declaracao_vinculo_pesquisador.pdf	19/04/2017 12:29:24	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Outros	Declaracao_recrutamento_sujeitos.pdf	19/04/2017 12:28:37	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Outros	Requerimento_parecer.pdf	19/04/2017 12:27:48	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_amstras_biologicas.pdf	19/04/2017 12:27:09	GILSON ROBERTO DE ARAUJO	Aceito

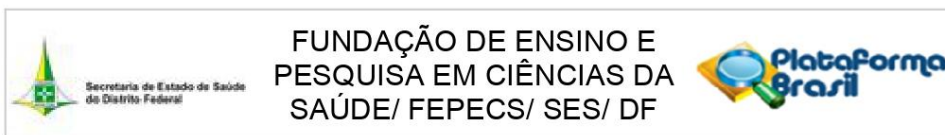
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (63)3254-9551 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.137.573

BRASILIA, 26 de Junho de 2017

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (63)3254-9551 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com