



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA - RENORBIO

CRISTIANE ARAÚJO NASCIMENTO

ESTUDO DA VIABILIDADE DE UMA NOVA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO
TÓPICO DAS LESÕES DO COLO UTERINO

Maceió
2021

CRISTIANE ARAÚJO NASCIMENTO

ESTUDO DA VIABILIDADE DE UMA NOVA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO
TÓPICO DAS LESÕES DO COLO UTERINO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do título Doutora em Biotecnologia. Área de concentração: Área de Concentração Biotecnologia em Saúde.

Orientador (a): Dr. Guilherme Benjamin Brandão

Coorientador (a): Dr^a. Tatiane Luciano Balliano

Maceió

2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

N244e Nascimento, Cristiane Araújo.
Estudo da viabilidade de uma nova alternativa de tratamento tópico das lesões do colo do útero / Cristiane Araújo Nascimento. – 2021.
150 f. : il. color.

Orientador: Guilherme Benjamin Brandão.
Co-orientadora: Tatiane Luciano Ballano.
Tese (doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. RENORBIO. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 64-73.
Apêndices: f. 74-107.
Anexo: f. 108-150.

1. Gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde. 2. Ensaio clínico. 3. *Stryphnodendron barbatimam*. 4. Colo do útero. I. Título.

CDU: 618.146+582.737

CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO

Estudo da viabilidade de uma nova alternativa de tratamento tópico das lesões do colo uterino

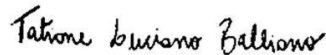
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Ponto Focal Alagoas, Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Aprovada em: 12/07/2021.

BANCA EXAMINADORA



Orientador - Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL




Coorientadora- Profa. Dra. Tatiane Luciano Balliano
Universidade Federal de Alagoas - UFAL




Prof. Dr. Antônio Euzébio Goulart Santana
Universidade Federal de Alagoas - UFAL



Prof. Dr. Josino Costa Moreira
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Documento assinado digitalmente
 Karol Fireman de Farias
Data: 13/07/2021 19:45:53-0300
CPF: 959.601.124-34
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Profa. Dra. Karol Fireman de Farias
Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Documento assinado digitalmente
 Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo
Data: 13/07/2021 14:34:56-0300
CPF: 041.392.544-75
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Profa. Dra. Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo
Universidade Federal de Alagoas – UFAL

A gratidão e amor dedico, primeiramente, a Deus, que me manteve firme nas
adversidades que surgiram durante essa jornada;
Ao meu esposo, maior incentivador da minha vida, que nunca mediu esforços para
que eu alcançasse meus sonhos;
E as minhas filhas por serem luzes no meu caminho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me fez suportar e superar momentos inesperados de dores e me manteve firme na fé.

Ao meu esposo Gustavo Francisco V. Nascimento que, não apenas, incentivou-me, como vivenciou cada etapa dessa jornada do meu lado.

As minhas filhas Bárbara Araújo Nascimento e Bruna Araújo Nascimento por todo entendimento nas ausências necessárias e por serem essa fortaleza que me faz levantar e buscar dias melhores.

Aos meus pais, Reinaldo Victor da Silva e Marinalva da Conceição A. Silva, por todo incentivo, em especial a minha mãe que sempre se fez presente nas minhas ausências maternas e nos momentos que mais precisei.

As minhas irmãs Ana Lúcia A. F. da Silva, Luciana A. S. Xavier, Luciane A. Silva e Luciene A. S. Braga por me incentivarem e acreditarem que sou capaz.

Ao meu orientador Prof^o Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta que me oportunizou galgar este doutorado. Gratidão eterna por toda paciência, orientação e incentivo maravilhosos.

A Prof^a Dr^a Tatiane Luciano Balliano por toda contribuição nos caminhos da inovação tecnológica e pelos conhecimentos repassados.

A todos os alunos que fizeram parte desse grande trabalho, Susiane, Byhanca, Crislaide, Deisiane, Edilson, Flávia, Israel, Jefferson, Jêniffa Jânia (*in memorian*), Kamilla, Layza, Larissa, Maysa, Marina, Renan, Thayse, Valdemir e tantos outros, muito obrigada por toda disponibilidade e contribuição.

Agradecimento especial à aluna Denise Macêdo por toda dedicação e responsabilidade prestada, não apenas a este trabalho, como a todo projeto desenvolvido no PPSUS.

As Professoras do Grupo de Saúde da Mulher da UFAL, Nirliane Ribeiro, Sandra Taveiros, Luciana Amorim, Cíntia Bastos, Patrícia e Rafaela, por toda colaboração em meu afastamento para que nosso grupo possa crescer na ciência. Especialmente a professora Nirliane Ribeiro pela colaboração na prática clínica, por todo carinho e apoio.

Aos amigos maravilhosos que o doutorado me presenteou, especialmente a Analice por todo amor e carinho em atitudes e ações.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) pelo financiamento desta pesquisa através da chamada 06/2016 – PPSUS.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em parceria com a FAPEAL pela concessão da bolsa de estudos e apoio financeiro através do processo 8887.159883/2017-00.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da RENORBIO, pelo aprendizado proporcionado e as experiências repassadas.

A Secretaria de Saúde de Arapiraca, em especial aos enfermeiros Adenise Barbosa, Charles, Leila, Ruana e a todos que fazem parte da atenção básica.

Aos usuários do SUS e as comunidades que nos receberam, especialmente às mulheres que consentiram fazer parte da ciência.

A farmácia de manipulação “PharmaVida”, especialmente a farmacêutica Vera por toda disponibilidade.

Ao laboratório de análises clínicas “Análises”, pela colaboração prestada na análise dos exames.

Ao Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer (NPDC) e a Dr^a Ana Paula por todos os serviços prestados durante a pesquisa.

A todos os que de alguma forma colaboraram para que este trabalho fosse realizado, os meus sinceros agradecimentos.

Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do
céu.

Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o
que se plantou;

Tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derrubar, e tempo de edificar;

Tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de dançar;

Tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar, e tempo
de afastar-se de abraçar;

Tempo de buscar, e tempo de perder; tempo de guardar, e tempo de lançar fora;

Tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar;

Tempo de amar, e tempo de odiar; tempo de guerra, e tempo de paz.

(Eclesiastes 3:1-8)

RESUMO

O câncer do colo do útero tem sido considerado como a quarta neoplasia mais frequente em mulheres, configurando-se como a quarta causa de óbito por câncer no Brasil, sendo mama, traqueia/brônquios/pulmões, cólon e reto os mais frequentes. As lesões no colo do útero constituem a forma mais comum de evolução do câncer, além de se caracterizar como porta de entrada para várias enfermidades. Atualmente a forma de detecção precoce e tratamento de lesões cancerígenas e pré-cancerígenas inclui uma sequência de protocolos recomendados pelo Ministério da Saúde (MS), que incluem exames clínicos e intervenções cirúrgicas, no entanto, não está incluso a administração de fármacos. É considerando este contexto, que o presente trabalho teve por objetivo avaliar a viabilidade da incorporação de uma tecnologia como nova alternativa de tratamento tópico das lesões do colo uterino na atenção básica de saúde, bem como, desenvolver novas ferramentas para fortalecer o conhecimento entre os profissionais de saúde na perspectiva das intervenções terapêuticas e estratégias de resolução das lesões. Para alcançar tal objetivo, desenvolvemos um ensaio clínico randomizado, fase 1, triplo cego, controlado de delineamento prospectivo. Durante a realização deste estudo foram atendidas 158 mulheres, das quais, 61 pacientes foram incluídas no estudo de acordo com os critérios de inclusão da fase I (avaliação de segurança da pomada), destas, 18 abandonaram a pesquisa. Assim, fizeram parte do estudo 43 mulheres que foram incluídas na análise final dos resultados divididas entre os grupos A que consistiam de mulheres com uso da pomada sem nanopartículas de prata (n=23) e B englobou um grupo de mulheres que fizeram uso da pomada com nanopartículas de prata (n=20). Quando comparado a utilização da pomada antes e depois do uso, não identificamos diferenças significativas ($p>0,05$) em relação ao teste IVA ($p=0,157$), quanto para o Schiller ($p=0,157$). Constatou-se, também, que não houve diferença estatística ao analisar as alterações celulares ($p=0,476$) e a microbiologia ($p=0,893$) através da citologia. Após o uso não foram observadas reações adversas na população estudada. A partir dos resultados identificados neste estudo, podemos identificar que a pomada de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) é segura e tem tolerabilidade para uso ginecológico. Em relação a eficácia do produto nas lesões de colo uterino faz-se necessária a continuidade do estudo na fase II, esperando-se, assim, diminuir o número de lesões que evoluem para formas mais graves e até sua evolução para o câncer, prevenindo a mulher de ser submetida a procedimentos mais invasivos e dolorosos, além de possibilitar redução dos gastos públicos, e estimular o desenvolvimento científico de jovens pesquisadores.

Palavras-chave: Tecnologia e inovação em saúde. Ensaio clínico. *Stryphnodendron barbatimam*. Colo do útero.

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women, being the fourth leading cause of cancer death in Brazil. As cervical lesions produce a more common form of cervical cancer, in addition to being a gateway to various diseases. Currently, the form of early detection and treatment of cancerous lesions and pre-cancer includes a sequence of actions recommended by the Ministry of Health, which conducts clinical and surgical examinations, however, excludes the administration of drugs. In this context, the present study aimed to assess the feasibility of incorporating technology as a new alternative for treating topics on cervical lesions in primary health care, as well as developing new tools to learn or know among health professionals from the perspective of therapeutic and strategic solutions for lesions. This is a randomized, double-blind, controlled clinical trial with a prospective design. During the realization of this study, 158 women were attended, of which 61 patients were included in the study according to the inclusion requirements of phase I (ointment safety assessment), of these, 18 abandoned a survey. Thus, 43 women participated in the study who were included in the final analysis of the results, divided between groups A, which consisted of women using the ointment without silver nanoparticles (n=23) and B comprised a group of women who used the ointment with silver nanoparticles (n=20). When comparing the use of the ointment before and after use, we did not identify significant differences ($p>0.05$) in relation to the IVA test ($p=0.157$), and for the Schiller test ($p=0.157$). The present study indicates that *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) ointment is safe and tolerable for gynecological use. Regarding the product's effectiveness in cervical lesions, it is possible to reduce the number of lesions that have evolved to more severe forms and even cancer, reducing the number of lesions that have evolved to phase II, preventing a woman from being subjected to more advanced procedures. invasive and painful, in addition to the possibility of reducing public spending, and promoting the scientific development of young researchers.

Keywords: Technology and innovation in health. Clinical trial. *Stryphnodendron barbatimam*. Cervix.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação das margens internas e externas da zona de transformação	17
Figura 2 - Corte de fragmento de biópsia do colo uterino com laudo histopatológico de NIC I e HPV (indicado no círculo), NIC II e HPV, e NIC III	18
Figura 3 - Representação esquemática do mecanismo da infecção por HPV e evolução das lesões pré-cancerígenas.....	19
Figura 4 - Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária	20
Figura 5 - Representação esquemática do colo uterino	22
Figura 6 - Excisão de uma lesão ectocervical	24
Figura 7 - Ilustração da copa, tronco, cascas e extrato em pó e líquido do <i>S. adstringens</i> ..	25
Figura 8 - Modelo de estrutura dos taninos condensados	26
Figura 9 - Usos diversos da prata na área da saúde.....	30
Figura 10 - Preparação da pomada ginecológica de barbatimão	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Patentes de invenção relacionadas ao uso biotecnológico do *S. adstringens*....27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS (SIL)	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	19
2.3 MÉTODOS DE RASTREAMENTO E DETECÇÃO PRECOCE DAS LESÕES DE COLO UTERINO	21
2.4 STRYPHNO DENDRON ADSTRINGENS (MART.) COVILLE (BARBATIMÃO)	24
2.5 NANOPARTÍCULAS DE PRATA	29
3. OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 TIPO DE ESTUDO	32
4.2 PARTICIPANTES DA PESQUISA	32
4.2.1 Critérios de inclusão	32
4.2.2 Critérios de exclusão	32
4.3 ELABORAÇÃO DA POMADA GINECOLÓGICA COM EXTRATO DE STRYPHNO DENDRON ADSTRINGENS COM OU SEM NANOPARTÍCULAS DE PRATA	32
4.4 AVALIAÇÃO DE SAÚDE	33
4.5 INDICADORES PARA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA POMADA	33
4.6 ACOMPANHAMENTO SEMANAL DURANTE O USO DA POMADA	34
4.7 TÉCNICA DE RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO	34
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	35
5 RESULTADOS	36
5.1 Artigo original submetido na ABCS Health Sciences (Qualis A4)	36

5.2 Artigo de revisão publicado na revista Research, Society and Development (Qualis A3)	15
5.3 Artigo de prospecção publicado na revista Cadernos de prospecção - GEINTEC - B2 2237-0722	25
5.4 Patente depositada	34
5.5 Registro de aplicativos móveis	60
6 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64
APENDICES	74
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	75
ANEXOS	108
ANEXO A - ARTIGOS EM COLABORAÇÃO	109
ANEXO C – APROVAÇÃO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA	147

1 INTRODUÇÃO

Lesões no colo do útero, embora potencialmente preveníveis, constituem uma das maiores causas de câncer cervical no Brasil e no resto do mundo. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, do Ministério da Saúde, somente em 2019 foram mais de 6.596 mortes por câncer de colo do útero no Brasil, já em 2020, houve a detecção de 16.710 novos casos da doença (INCA, 2021). A previsão dos números de novos casos para cada ano do triênio 2020-2022 é de 16.590 novos casos de câncer do colo do útero no Brasil, sendo este um importante problema de saúde pública, configura-se como o quarto tipo mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo, provocando cerca de 311 mil óbitos por ano (OMS, 2019; INCA, 2020).

As opções de tratamento para estas lesões estão relacionados ao grau de complexidade e obedecem às recomendações do Ministério da Saúde (INCA, 2011), iniciando pela realização do exame citopatológico para identificação de qualquer alteração celular, e em caso de indicação a paciente deverá ser encaminhada para exame de colposcopia, a fim de confirmar e avaliar o grau da possível lesão, e em seguida para a realização de biópsia, onde são retirados fragmentos da área alterada do colo do útero, identificados na colposcopia, para exame histopatológico.

A depender dos resultados da biópsia, um processo de conização pode ser indicado, pois neste, será feita a remoção da zona de transformação e parte do canal endocervical do colo do útero, podendo ser realizada com bisturi convencional ou por eletro cirurgia, recomendada para o diagnóstico e tratamento de lesões pré-invasivas, com suspeita por exame citopatológico prévio ou diagnosticadas por biópsia, quando não se pode afastar a doença endocervical (INCA, 2011; ROBERTO, 2001; VERDIANI et al., 2003)

Nesse contexto, é possível verificar que nesse fluxograma de recomendação de abordagens do Ministério da Saúde, nenhuma das etapas consiste em administração de fármacos de uso oral ou tópico, mas sim de exames clínicos com possível intervenção cirúrgica. Tais práticas, embora

apresentem relativa efetividade, podem ter algumas etapas suprimidas através da inserção de medicamentos, podendo evitar as queimaduras com ácido ou a intervenção cirúrgica, conseqüentemente, poupando as pacientes de processos traumáticos, além de possível economia de recursos financeiros por parte dos órgãos públicos (INCA, 2011; ROBERTO, 2001; VERDIANI et al., 2003).

Assim, uma alternativa de administração de fármacos, é o uso de plantas medicinais com atividade biológica comprovada e testes pré-clínicos já realizados, estando este já inserido na lista do RENISUS (TORRES, 2009; ANVISA, 2016). A identificação de propriedade de plantas medicinais é fundamental para o desenvolvimento de terapias eficazes e o manejo de diversas condições clínicas, além de promover conhecimento sobre as novas perspectivas para a saúde.

Aqui nós hipotetizamos que o uso de *Stryphnodendron Adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) possui segurança e boa tolerabilidade para uso ginecológico, em especial na prevenção do desenvolvimento de lesões do colo do útero. Com base no relatado, o presente projeto pretende avaliar a inserção do fitoterápico *S. adstringens*, popularmente conhecido como barbatimão como tratamento alternativo no tratamento das lesões uterinas de mulheres que apresentarem lesões no colo uterino.

A utilização do fitoterápico será na forma de pomada e com duas formulações, uma com a inovação da adição de nanopartículas de prata e a outra sem nanopartículas de prata, pretendendo-se que o produto final possa constituir um curativo fitoterápico que possa impedir a evolução das lesões para o câncer e assim poder evitar os inúmeros procedimentos de queimadura com ácido e conização dos casos de cânceres de colo de útero.

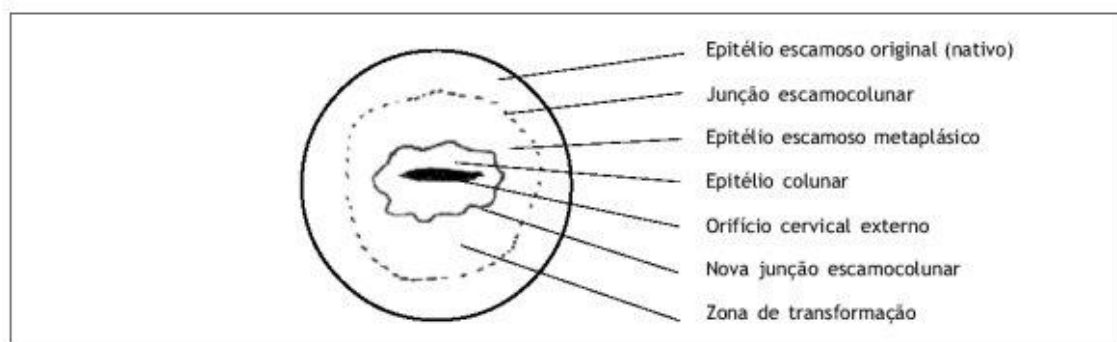
Mas para que isso possa ser possível é necessário avaliar a segurança dessa uma nova alternativa de tratamento tópico de *S. adstringens* com e sem adição de nanopartículas de prata em colo uterino saudável, para posteriormente comprovar o potencial farmacológico da pomada de *S. adstringens* com e sem nanopartículas de prata em lesões de colo uterino.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS (SIL)

As lesões intraepiteliais escamosas (SIL – *Squamous Intraepithelial Lesions*) são caracterizadas como lesões pré-malignas, onde ocorrem alterações escamosas atípicas na zona de transformação do colo uterino (Figura 1), podendo variar desde alterações celulares associadas ao efeito citopático causado por infecções transitórias pelo papilomavírus humano (HPV) até alterações celulares anormais de alto grau que precedem o câncer do colo uterino (INCA, 2016; SOLOMON & NAYAR, 2005; DE RYCKE et al., 2020).

Figura 1 - Representação das margens internas e externas da zona de transformação



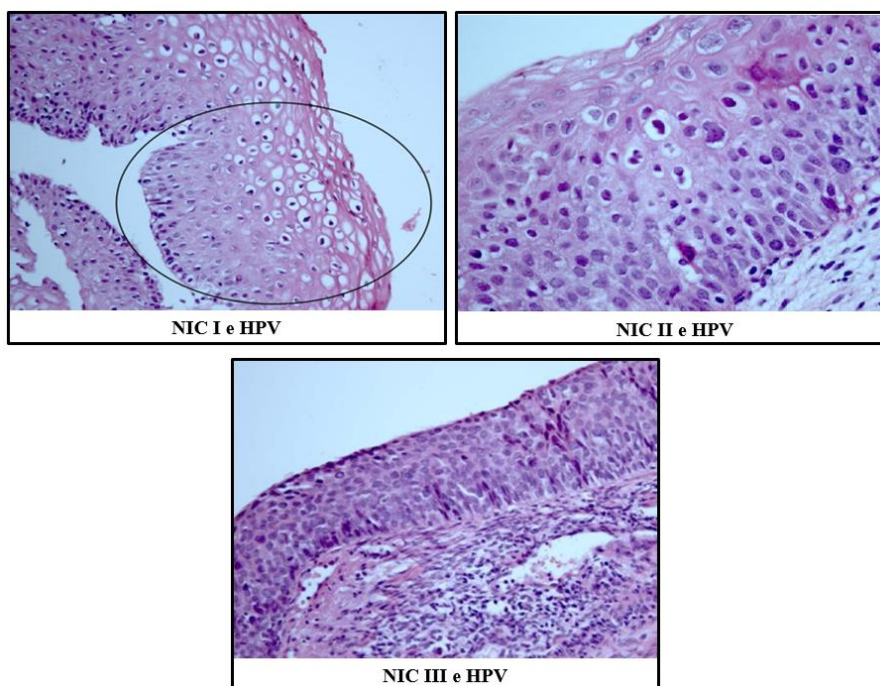
Fonte: Sellors & Sankaranarayanan (2004).

Essas alterações podem ser classificadas como de alto ou baixo grau, de acordo com a terminologia do sistema de Bethesda (*Terminology of Bethesda System - TBS*). Esse sistema surgiu em 1988, nos Estados Unidos, com uma nova nomenclatura dos achados citológicos em ginecologia, ressaltando a importância dos laudos descritivos, diferenciação no diagnóstico citológico de células do epitélio escamoso e glandular, adequabilidade da amostra, laudo sugestivo para infecção por HPV e inserção do conceito de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL) (INCA, 2012; INCA, 2016; SOLOMON & NAYAR, 2005; APGAR et al., 2003; SOLOMON et al., 2002).

De acordo com o sistema de Bethesda, as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) correspondem a neoplasia intraepitelial cervical de grau I (NIC I), caracterizada por displasia leve, onde a maturação do epitélio escamoso se mantém preservada mesmo que alterada e as atipias celulares se

restringem ao terço inferior do epitélio escamoso. Entretanto, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), consideradas as precursoras do câncer cervical, referem-se às neoplasias intraepiteliais cervicais de grau II (NIC II), de caráter displásico moderado, cuja maturação epitelial está alterada, apresenta camadas desorganizadas e dois terços do epitélio escamoso estão ocupados por atipias, e as neoplasias intraepiteliais de grau III (NIC III), configuradas como displasia grave e carcinoma in situ, onde apresentam perda da maturação e todas as camadas do epitélio desorganizadas, nesses casos mais de dois terços ou toda a espessura do epitélio está comprometida (Figura 2) (INCA, 2012; SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2004).

Figura 2 - Corte de fragmento de biópsia do colo uterino com laudo histopatológico de NIC I e HPV (indicado no círculo), NIC II e HPV, e NIC III

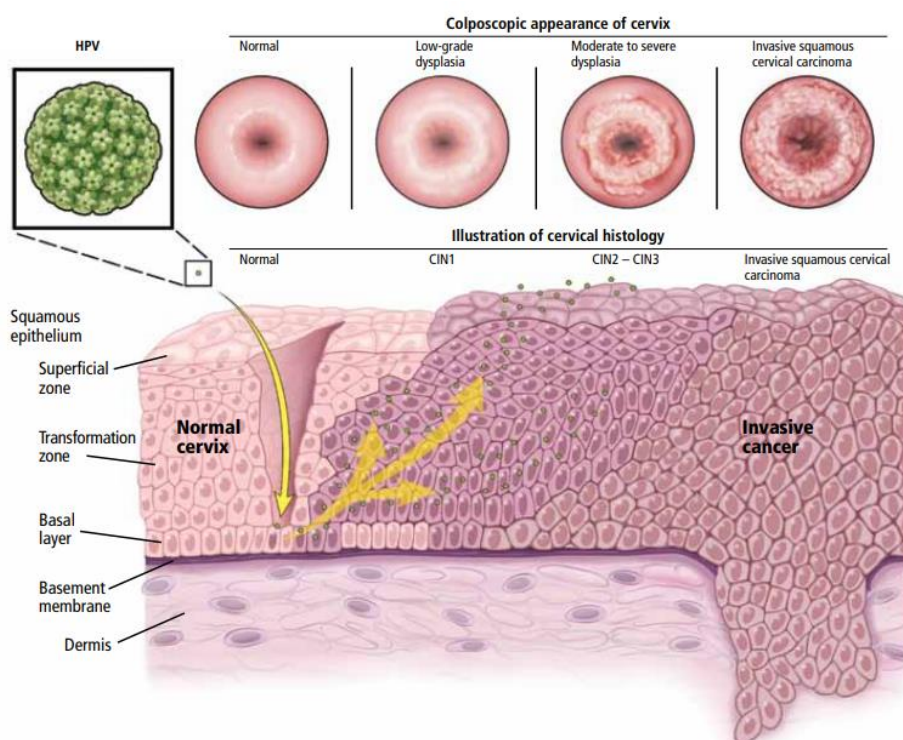


Fonte: Adaptado de Araújo (2010).

Assim, as lesões de baixo grau apresentam menores chances de progressão para o câncer cervical, distinguindo-se das lesões de alto grau, que são predominantemente causadas por tipos de HPV de alto risco, denominados oncogênicos por estarem relacionados ao desenvolvimento das lesões pré-cancerígenas e progressão para o câncer cervical devido a sua alta tendência de se integrar ao genoma do hospedeiro (Figura 3) (INCA, 2016; GRAVITT,

2011; ZUR HAUSEN, 2009). Vale ressaltar que, a infecção por HPV é um fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer do colo uterino, cujo desenvolvimento também está relacionado a outros fatores de risco (ZUR HAUSEN, 2009; BOSCH et al., 2002; BURK, 1999).

Figura 3 - Representação esquemática do mecanismo da infecção por HPV e evolução das lesões pré-cancerígenas



Fonte: JIN et al. (2011).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Embora potencialmente preveníveis, as lesões cervicais constituem uma das maiores causas de câncer do colo do útero, sendo este um importante problema de saúde pública, que se configura como o quarto tipo mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo, provocando cerca de 311 mil óbitos por ano (OMS, 2019; INCA, 2019). Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para cada ano do triênio 2020-2022 são esperados 16.590 novos casos de câncer do colo do útero no Brasil, com um risco estimado de 15,43/100 mil mulheres (Figura 4). Na região Nordeste, excluindo-se o câncer de pele não

melanoma, ocupa a segunda posição, com uma taxa de 17,62/100 mil mulheres (INCA, 2019).

Figura 4 - Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	65.840	62,95	50,78	13.640	60,53	57,33	-	-	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	-	-	66.280	61,61	43,74	19.820	78,88	45,90
Colo do útero	-	-	-	-	-	-	16.590	15,43	12,60	4.180	16,55	10,13
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	16,99	16,19	3.180	14,17	16,11	12.440	11,66	9,24	3.760	14,96	11,32
Cólon e reto	20.520	19,63	18,80	5.320	23,59	21,26	20.170	19,05	13,36	6.260	24,90	15,59
Estômago	13.360	12,81	11,37	2.430	10,85	11,23	7.370	7,34	5,95	1.920	7,71	6,61
Cavidade oral	11.180	10,69	9,25	2.040	9,03	9,19	4.010	-	-	40	4,00	3,21
Laringe	6.470	6,20	5,75	1.150	5,00	4,97	1.180	-	-	0	1,06	0,79
Bexiga	7.590	7,23	4,61	-	-	-	50	-	-	0	3,44	2,61
Esôfago	8.690	8,32	6,48	-	-	-	00	2,49	1,76	460	1,60	1,42
Ovário	-	-	-	-	-	-	50	6,18	4,84	1.870	7,50	5,19
Linfoma de Hodgkin	1.590	1,52	1,33	-	-	-	50	0,95	0,88	430	1,35	1,04
Linfoma não Hodgkin	6.580	6,31	5,67	1.430	6,41	7,27	5.150	5,07	3,37	1.260	4,96	4,27
Glândula tireoide	1.830	1,72	1,52	1.090	4,52	1,81	11.950	11,15	8,13	4.650	18,47	8,13
Sistema nervoso central	5.870	5,61	5,22	1.150	5,07	6,27	5.220	4,85	4,17	1.440	5,69	4,55
Leucemias	5.920	5,67	5,55	1.210	5,43	5,93	4.890	4,56	3,95	1.180	4,69	4,64
Corpo do útero	-	-	-	-	-	-	6.540	6,07	5,22	1.930	7,61	6,14
Pele melanoma	4.200	4,03	2,01	790	3,36	3,40	4.250	3,94	1,78	870	3,28	2,49
Outras localizações	48.060	45,97	41,48	9.320	41,34	48,09	42.390	39,43	29,40	9.790	38,88	26,48
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	225.460	215,65	215,86	46.160	204,92	238,47	222.980	207,36	145,00	62.120	247,24	159,85
Pele não melanoma	83.770	80,12	-	20.010	88,84	-	93.160	86,65	-	19.090	75,98	-
Todas as neoplasias malignas	309.230	295,78	-	66.170	293,75	-	316.140	294,00	-	81.210	323,22	-
Todas as neoplasias malignas, corrigidas para sub-registro	387.980	371,11	-	-	-	-	297.980	277,11	-	-	-	-

*População padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Adaptado de INCA (2019).

No contexto epidemiológico, as desigualdades sociais enfrentadas por países em desenvolvimento resultaram em diferenças significativas nas taxas de incidência do câncer do colo uterino, considerando-se que em países com baixo e médio índice de desenvolvimento humano (IDH) esta é a segunda neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres, excluindo-se tumores malignos de pele não melanoma (BRAY et al., 2018; INCA, 2019; GARNER, 2013). Além disso, países em desenvolvimento apresentam altas taxas de mortalidade por câncer cervical, onde foram registrados no Brasil 6.385 óbitos durante o ano de 2017, com uma taxa bruta de 6,17/100 mil mulheres (INCA, 2019).

Isto se deve, a possíveis falhas nos programas de rastreio e exposição a fatores de risco que vão além da vulnerabilidade socioeconômica, como

múltiplos parceiros, não adesão ao uso de preservativo, tabagismo, alcoolismo, início precoce da vida sexual, Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), destacando-se o HPV, não realização do exame citopatológico, uso prolongado de anticoncepcionais orais, condições imunológicas e genéticas, entre outros (INCA, 2019; KASHYAP et al., 2019; SAGHARI et al., 2015; TANTUROVSKI et al., 2013; GARNER, 2013). Assim, quanto mais precoces forem as ações de prevenção e detecção, maiores as chances de cura e diminuição da incidência de câncer cervical (FINOCCHARIO - KESSLER et al., 2016; TANTUROVSKI et al., 2013; NDLOVU & KAMBARAMI, 2003).

2.3 MÉTODOS DE RASTREAMENTO E DETECÇÃO PRECOCE DAS LESÕES DE COLO UTERINO

O diagnóstico das lesões intraepiteliais cervicais em estágios iniciais ainda é considerado um desafio, visto que, inicialmente apresentam-se de forma assintomática, o que pode tornar o diagnóstico tardio. Entretanto, o câncer do colo uterino tem como característica o fato de ser evitável ou curável quando diagnosticado nos estágios iniciais (BREITENECKER, 2009; KASHYAP et al., 2019).

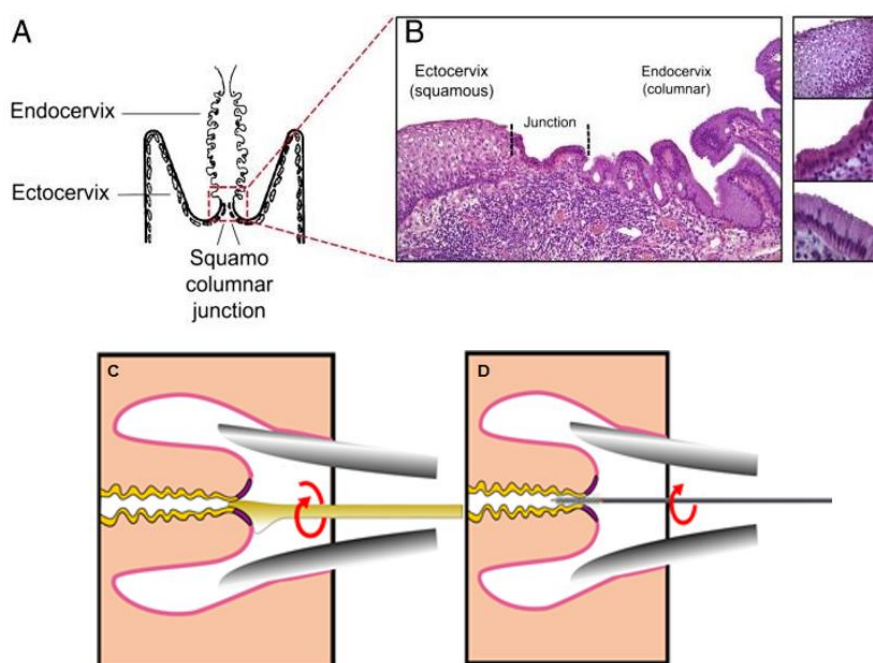
O rastreamento e o diagnóstico precoce podem ser realizados através de exames clássicos, como a colpocitologia oncótica convencional ou em meio líquido e o histopatológico, além de métodos complementares como o teste de inspeção visual com ácido acético (teste de IVA), teste de Schiller, colposcopia e métodos de detecção do HPV, como a reação em cadeia da polimerase (PCR - *Polymerase Chain Reaction*) e captura híbrida (CHRYSOSTOMOU et al., 2018; INCA, 2016).

A colpocitologia oncótica convencional, popularmente conhecida como exame preventivo, teste de Papanicolaou ou citologia oncótica foi elaborada em 1920 por George Nicholas Papanicolaou, mantendo-se até hoje como o método mais utilizado para identificar precocemente alterações benignas ou malignas nas células do colo uterino, principalmente devido a sua relação custo-benefício (CHANTZANTONIOU et al., 2017; INCA, 2016; TAMBOURET, 2013). A técnica consiste na coleta do material cervical por meio da espátula de Ayre na

ectocervice e com auxílio de uma escova cervical na endocervice, onde as células são imediatamente distribuídas em uma lâmina de vidro e fixadas (Figura 5).

Por se tratar de uma técnica com várias etapas manuais que vão desde a coleta do material até a interpretação subjetiva, este método apresenta altas taxas de resultados falso-negativos, sendo este um dos pontos desfavoráveis ao método (INCA, 2016; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013). Nesse contexto, surge a citologia em meio líquido com o objetivo de aumentar a sensibilidade e reduzir alguns erros do método convencional, por meio da preparação padronizada e automatizada das lâminas, resultando em uma análise mais rápida e de maior qualidade (COSTA et al., 2015; FAHEY et al., 1995).

Figura 5 - Representação esquemática do colo uterino



Fonte: Adaptado de Herfs et al. (2012); Eurocytology (2014).

Legenda: (A) Representação esquemática do colo uterino. (B) Corte histológico do colo do útero. (C) Coleta de células na ectocervice. (D) Coleta de células na endocervice.

A análise histopatológica consiste na avaliação micro e macroscópica de um fragmento tecidual do colo uterino para identificação de possíveis alterações, sendo considerado o padrão-ouro para confirmação diagnóstica de lesões pré-cancerígenas e câncer cervical. O exame histopatológico é indicado após a

realização da citologia oncótica e colposcopia com resultados sugestivos para anormalidades (INCA, 2016; WHO, 2014; GURCAN et al., 2009).

O teste de inspeção visual com ácido acético (IVA) e o teste de Schiller têm sido utilizados como métodos auxiliares no rastreamento das lesões do colo uterino devido ao seu baixo custo e necessidade de infraestrutura mínima. O teste de IVA consiste na aplicação de ácido acético (3 a 5%) no colo uterino, onde as áreas com prováveis alterações apresentam manchas aceto-brancas e visíveis a olho nu devido a coagulação de proteínas nucleares (QUINN et al., 2012; LIU et al., 2016).

Durante a realização do teste de Schiller é utilizada solução de iodo (lugol), onde as áreas sugestivas para alterações do colo uterino apresentam coloração marrom escuro devido a captação do iodo pelas células do epitélio pavimentoso estratificado cervical (PERNG et al., 2013). A colposcopia está entre os métodos complementares visuais, cujo objetivo do método é detectar alterações teciduais no colo uterino, vagina e vulva através de um colposcópico, além de ser um guia durante a biópsia (REMA et al., 2019)

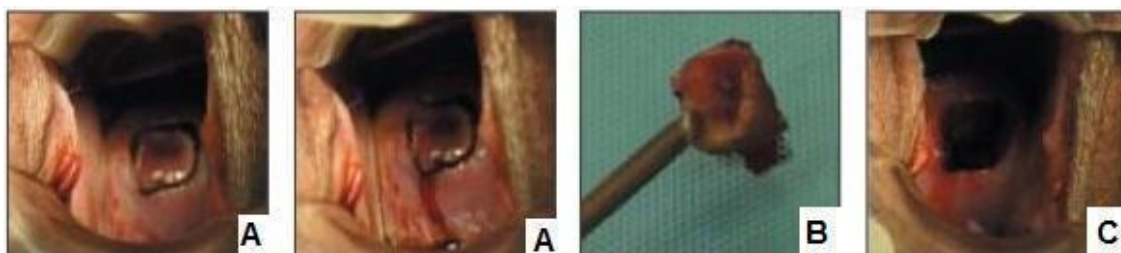
A reação em cadeia da polimerase (PCR) e a captura híbrida (CH) consistem nas principais técnicas de biologia molecular utilizadas para identificação do HPV mesmo na ausência de alterações celulares, auxiliando assim na triagem de mulheres em risco de desenvolver lesões pré-cancerígenas e câncer cervical devido a presença de tipos de HPV oncogênicos. A PCR apresenta maior sensibilidade quando comparada a captura híbrida, porém, demanda maior tempo para sua realização (HU & MA, 2018; SCHIFFMAN, 2007; ARBYN et al., 2006).

2.4 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

O tratamento das lesões intraepiteliais cervicais em estágios iniciais pode reduzir o risco de progressão para o câncer invasivo em até 95%. A escolha do tratamento pode variar de acordo com o diagnóstico, áreas atingidas, idade, entre outros fatores. Entretanto, os métodos excisionais tem sido os mais utilizados para o tratamento das lesões cervicais de grau II ou III por disponibilizarem simultaneamente material para análise histológica e tratamento (INCA, 2016; INCA, 2020; OLIVEIRA et al., 2011).

O tratamento excisional ambulatorial pode ser denominado de exérese da zona de transformação (EZT) e os tratamentos de retirada da zona de transformação endocervical são conhecidos como conização, podendo ser realizada através de eletrocirurgia por bisturi a frio ou laser (Figura 6). As excisões podem ser tipo 1, 2 ou 3, dependendo da profundidade de tecido determinada pela zona de transformação tipo 1, 2 ou 3 (INCA, 2020; INCA, 2016; SELLORS & SANKARANARAYANAN; 2004).

Figura 6 - Excisão de uma lesão ectocervical



Fonte: Adaptado de Sellors & Sankaranarayanan (2004).

Legenda: (A) Amostra excisada no local. (B) Amostra excisada retirada. (C) Aspecto do colo uterino após retirada da amostra excisada

2.4 STRYPHNOENDRON ADSTRINGENS (MART.) COVILLE (BARBATIMÃO)

O *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville é uma planta medicinal, popularmente conhecida como barbatimão, barba-de-timão ou casca-da-mocidade, típica do cerrado e amplamente distribuída pelo território brasileiro (BORGES FILHO & FELFILI, 2003; TAKARNIA et al., 2000; LORENZI & MATOS, 2008). É caracterizada como uma árvore decídua, de porte médio, copa alongada, com altura variando de 2 a 8 metros e tronco tortuoso, cuja parte interna é avermelhada, enrijecida e possui cascas rugosas e rígidas de fácil desprendimento (SOARES et al., 2008; FELFILI et al., 1999). As folhas são bipinadas, as flores são pequenas e de coloração creme-esverdeada, os frutos são vagens em formato cilíndrico, com sementes de cor verde ou parda (Figura 7) (LORENZI & MATOS, 2008).

Figura 7 - Ilustração da copa, tronco, cascas e extrato em pó e líquido do *S. adstringens*

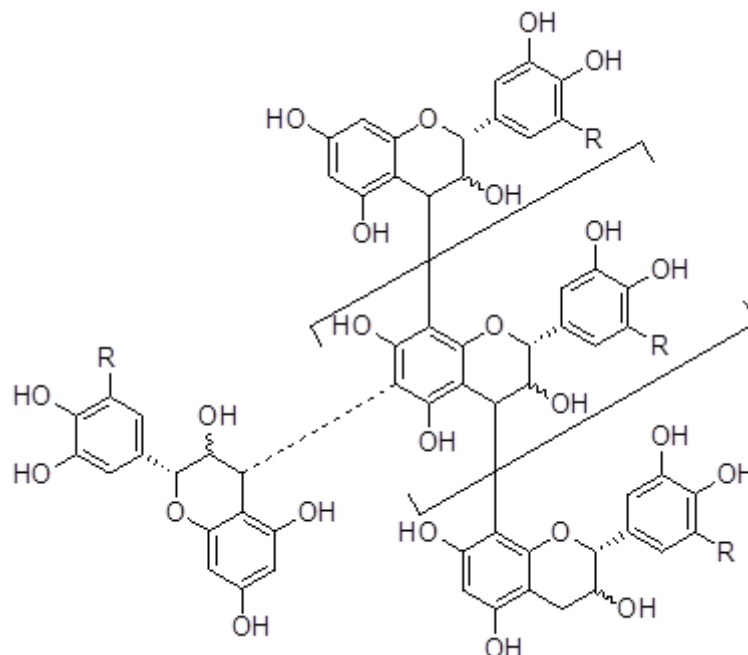


Fonte: Adaptado de Pellenz et al. (2018); Feitosa et al. (2014).

Sua alta concentração de taninos, assim como, de outros componentes químicos, tais como alcaloides, inibidores de proteases (como a tripsina), flavonoides e esteroides, são responsáveis por promover a esta espécie propriedades únicas para aplicação na área medicinal (MACEDO et al., 2007). Seu principal componente são os taninos, cuja concentração pode variar entre cerca de 20% a 50%, havendo maior presença de taninos, que contêm unidades de prodelfinidina, podendo ser galocatequina e/ou epigalocatequina (Figura 8) (LOPES et al., 2005; LIMA et., 2010; LOPES et al., 2009).

Sua habilidade para formar complexos insolúveis em água com proteínas proporciona atividades biológicas como efeito adstringente, cicatrizante, antifúngico, antiinflamatório, antimicótico e antisséptico tornando-se assim, um atrativo para a indústria farmacêutica e o uso popular (SANTOS et al., 2002; MELLO, PETEREIT, NAHRSTEDT, 1996).

Figura 8 - Modelo de estrutura dos taninos condensados



Fonte: SBFGNOSIA (2009).

Na prática de saúde, o *S. adstringens* tem algumas de suas ações comprovadas através do uso popular, como a melhora de corrimentos vaginais, hemorragias e infecções uterinas, feridas cutâneas, inflamações de garganta, entre outros (SANTOS, SEBASTIANI, 2011; BRANDÃO et al., 2009). Nesta perspectiva, pesquisas vêm sendo desenvolvidas com abordagem clínica, química e biofarmacêutica, a fim de comprovar sua ação farmacológica através de evidências científicas, além de avaliar efeitos como a toxicidade (FERREIRA & SILVA, 2013).

Alguns ensaios farmacológicos *in vitro* puderem comprovar a atividade antibacteriana, antifúngica, antiparasitária, antimutagênica, antiviral e de inibição enzimática do *S. adstringens* (SOUZA et al., 2012; AUDI et al., 2004; BAURIN et al., 2002; ISHIDA et al., 2006; SOUZA et al., 2007; THOMAZI, 2010; GLEHN & RODRIGUES, 2012; LUIZE et al., 2005; HOLETZ et al., 2002; HOLETZ et al., 2005; VINAUD et al., 2005). As atividades cicatrizante, antiparasitária, anti-inflamatória, antinociceptiva, gastroprotetora e antigenotóxica ainda foram comprovadas por meio de ensaios farmacológicos *in vivo* e *ex vivo* (COELHO et al., 2010; PANIZZA et al., 1998; HERNANDES et al., 2010; COUTINHO, 2004;

HERZOG-SOARES et al., 2006; MELO et al., 2007; MARTINS et al., 2002; COUTINHO et al., 2004; HERZOG-SOARES et al., 2002; AUDI et al., 1999).

O efeito cicatrizante foi também comprovado por meio de estudos *in vivo*, onde a utilização da pomada contendo 10% do extrato aquoso das cascas de *S. adstringens* em feridas cutâneas em ratos resultou em epitelização das lesões após 14 dias de tratamento (COELHO, 2009). Quando utilizada a pomada em frações de 1% do extrato seco das cascas dos caules de *S. adstringens* com acetato de etila foram observados em 4, 7 e 10 dias de tratamento efeitos favoráveis na reepitelização de lesões cutâneas, estimulando a proliferação celular, e fortalecendo assim, a comprovação a respeito da atividade cicatrizante do *S. adstringens* (HERNANDES et al., 2010).

Um exemplo da segurança do uso medicinal do *S. adstringens* é o fitoterápico FITOSCAR®, composto pelo extrato seco de uso tópico, registrado na ANVISA, cujo uso é indicado como agente cicatrizante em vários tipos de lesões de pele. Foram encontradas ainda patentes de invenção relacionadas ao *S. adstringens* (Tabela 1). Dessa forma, o *S. adstringens* apresenta-se como uma planta com propriedades de caráter inovador com grande número de aplicações medicinais, o que influencia no valor comercial (BORGES FILHO & FELFILI, 2003).

Tabela 1 - Patentes de invenção relacionadas ao uso biotecnológico do *S. adstringens*

Registro	Inventor(es)	Título
WO 2012000070 A1	Manoel Alvaro De Freitas Lins Neto, Luiz Carlos Caetano, Pedro Accioly de Sá Peixoto Neto e Zenaldo Porfírio da Silva	Composição farmacêutica para tratamento de infecções HPV utilizando extratos de barbatimão
US20100267841A1	Suzelei de Castro Franca, Joao Carlos Nuncs de Oliveira, Luiz Pasqualin,	Composition for topical use containing an extract of <i>Stryphnodendron</i> , its preparation and its application

PCT/BR2004/00022 1 (WO/2005/044288)	Lucelio Bernades Couto e Raphael Carlos Comelli Lia	Suzelei de Castro França, Composition for topic use João Carlos Nunes de containing an extract of Oliveira, Luiz Pasqualin, <i>Stryphnodendron</i> , its Lucélio Bernardes Couto e preparation as well as its Raphael Carlos Comellilia application
0001028613 (UY – 0001028613)	Suzelei de Castro França, João Carlos Nunes de Oliveira, Luiz Pasqualin, Lucélio Bernardes Couto e Raphael Carlos Comellilia	Composicion para uso topico conteniendo extracto de planta del genero <i>Stryphnodendron</i> ; su proceso de preparacion y su aplicacion
2000241843 (JP – 2002020243)	Kazuhiro Iga	Agent for preventing and improving gray hair
PI 0105968-8 A2	Tarcílio Roberto Lima	Medicamento natural para tratamento alternativo anti-HIV
PI 0303680-4 A2	Vera Célia Roseo Linhares	Formulação de sabonete natural à base de aroeira e barbatimão
PI 0305535-3 A2	Suzelei de Castro França, João Carlos Nunes de Oliveira, Luiz Pasqualin, Lucélio Bernades Couto e Raphael Carlos Comelli Lia.	Forma farmacêutica fitoterápica com propriedades cicatrizante, antimicrobiana e outras atividades de interesse médico e veterinário para o tratamento de úlceras isquêmicas e infecções; seu processo de preparação e sua aplicação
PI 0405132-7 A2	Suzelei de Castro França, João Carlos Nunes de Oliveira, Luiz Pasqualin, Raphael Carlos Comelli Lia e Lucélio Bernades Couto	Composição para uso tópico contendo extrato de planta do gênero <i>Stryphnodendron</i> ; seu processo de preparação e sua aplicação

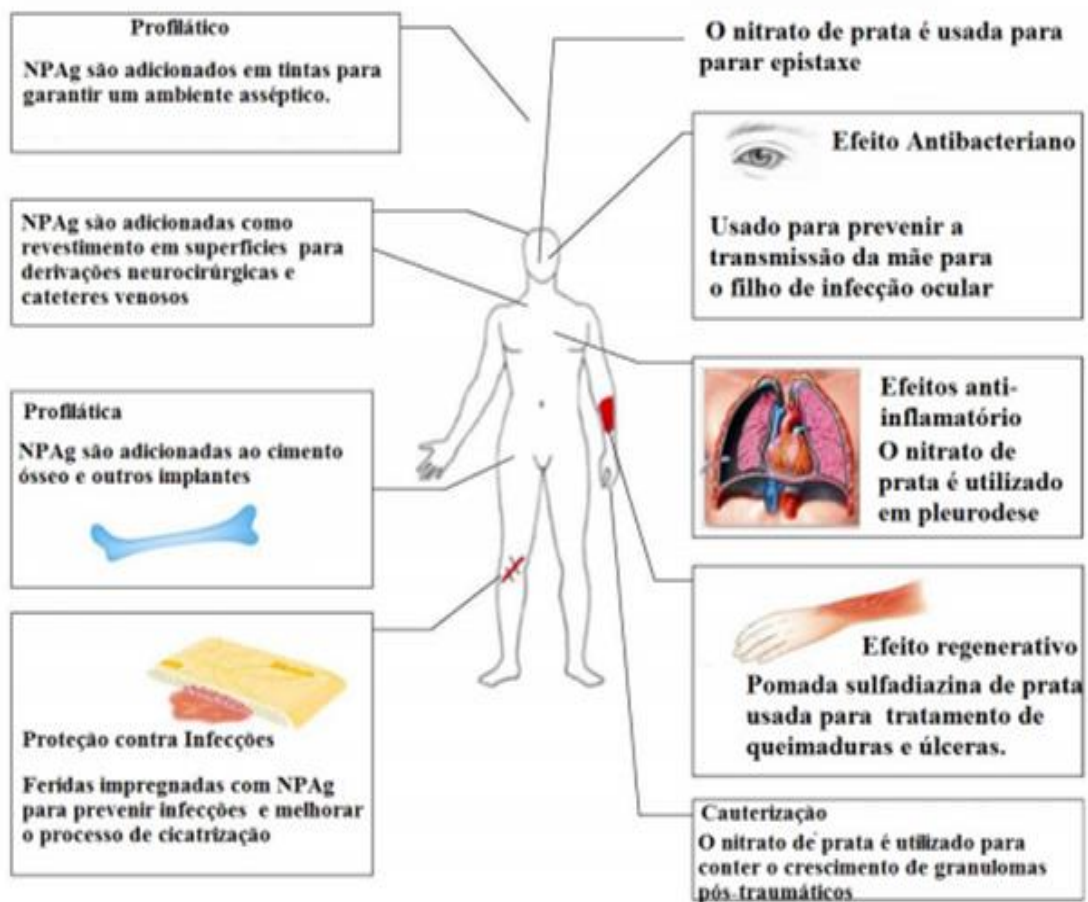
Fonte: Autor desta pesquisa (2021).

2.5 NANOPARTÍCULAS DE PRATA

A prata é um metal amplamente conhecido desde a pré-história, sendo utilizado para diversos fins, dentre eles, destacam-se os fins medicinais devido às suas propriedades antimicrobianas, antifúngicas e antivirais, sendo capaz de eliminar cerca de 650 microrganismos patogênicos (Figura 9) (CHALOUPIKA, 2010; PARIKH et al., 2005). Além dos diversos usos, a prata apresenta também diferentes formas, como óxidos de prata, sais e materiais, como as nanopartículas de prata (AgNPs), fios de prata, entre outros (EUROPEAN COMMISSION, 2014).

As nanopartículas de prata para fins medicinais são distribuídas comercialmente desde 1897, sendo utilizadas em 1928 no combate a diversas infecções bacterianas e fúngicas, precedendo o surgimento da penicilina (VARNER, 2010; NOWACK et al., 2011). As AgNPs são amplamente conhecidas em todo o mundo pela sua atividade antimicrobiana, entretanto, esse mecanismo de ação não está totalmente elucidado, podendo estar associado a penetração das AgNPs por meio da parede celular bacteriana, danificando assim o DNA e causando morte celular bacteriana (LI et al, 2008; REIDY et al., 2013). Além da ação bactericida, alguns estudos sugerem ainda que as AgNPs desempenham função anti-inflamatória local, auxiliando na cicatrização de feridas (NAIR & LAURENCIN, 2007; TIAN et al., 2007).

Figura 9 - Usos diversos da prata na área da saúde



Fonte: Santos (2015).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a segurança de uma nova alternativa de tratamento tópico em colo saudáveis de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) com e sem adição de nanopartículas de prata.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico, econômico e ginecológico da população estudada;
- Monitorar e avaliar a situação de saúde das mulheres com e sem lesão de colo uterino;
- Caracterizar o colo uterino antes e após o uso da pomada das mulheres com e sem lesão de colo uterino;
- Analisar os aspectos relacionados com a segurança e tolerabilidade do fitoterápico em lesões do colo uterino;
- Avaliar microbiota vaginal antes e após intervenção com fitoterápico;
- Desenvolvimento de patentes e aplicativos móveis relacionados à ginecologia, educação permanente e atendimento às usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS);
- Publicação de artigos científicos e tecnológicos;
- Divulgar os resultados em eventos científicos e tecnológicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio experimental, fase I, triplo-cego, randomizado, de delineamento prospectivo, incluindo 43 mulheres saudáveis atendidas através do Sistema Único de Saúde, da cidade de Arapiraca, Alagoas, no período entre 05 de março de 2018 a 18 de dezembro de 2019. As pacientes foram divididas em dois grupos distintos: Grupo A (Pomada ginecológica de *S. adstringens* com nanopartículas de prata) e Grupo B (Pomada ginecológica de *S. adstringens* sem nanopartículas de prata) que fizeram uso da pomada durante 7 semanas.

4.2 PARTICIPANTES DA PESQUISA

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres com idade igual ou maior de 18 anos, com diagnóstico de colo uterino sem lesões, após triagem com o teste de Schiller e inspeção visual com ácido acético (IVA) e que consentiram participar voluntariamente do estudo.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo mulheres no período gravídico-puerperal ou com pretensão de engravidar, que estivessem amamentando, hysterectomizadas ou com colo conizado, portadoras de doenças imunossupressoras, que apresentaram hipersensibilidade ou alergia os compostos dos produtos em investigação e que estivessem em tratamento com outro produto em investigação.

4.3 ELABORAÇÃO DA POMADA GINECOLÓGICA COM EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS COM OU SEM NANOPARTÍCULAS DE PRATA

A elaboração da pomada esteve de acordo com a metodologia descrita na patente intitulada “Composição farmacêutica para tratamento de infecções HPV utilizando extratos de barbatimão” Nº US 9.023.405 B2, concedida nos Estados Unidos via pedido Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes

(PCT) e de autoria dos inventores Luiz Carlos Caetano, Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto, Pedro Accioly de Sá Paixoto Neto e Zenaldo Porfírio da Silva (NETO et al., 2012). A produção e codificação da pomada foi realizada por uma farmácia de manipulação seguindo todos os critérios determinados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A formulação da pomada foi composta por 20g de extrato alcoólico seco de *S. adstringens*, 80g de creme aniônico (Lanette) e 0,1g de nanopartículas de prata (AgNPs), podendo ser com ou sem adição de AgNPs. Após a preparação foram armazenadas em geladeira a 4°C. Nanopartículas de prata em baixas concentrações não apresentam toxicidade significativa em ensaios in vitro e in vivo e assim podem ser utilizadas na prática clínica com segurança (DURÁN, 2019)

Figura 10 - Preparação da pomada ginecológica de barbatimão



Fonte: Autor desta pesquisa (2020).

4.4 AVALIAÇÃO DE SAÚDE

A avaliação de saúde foi realizada através de dez consultas compostas por anamnese, exame físico geral, exame ginecológico e testes complementares, como inspeção visual do colo após aplicação do ácido acético a 5% (IVA), Schiller e fotografia cervical digital. Mediante ausência de alterações clínicas ou relato de doenças que impeçam a inclusão da mulher no estudo, foram solicitados exames laboratoriais como hemograma completo, glicemia de jejum, citologia oncológica em meio líquido, cultura vaginal com antibiograma e testes rápidos para sífilis, HIV, Hepatites B e C.

4.5 INDICADORES PARA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA POMADA

Na avaliação da segurança da pomada foram utilizados como indicadores exames para avaliar a hepatotoxicidade como a Transaminase Glutâmico

Oxalacética (TGO/AST), Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP/ALT) e Gama-glutamil transferase (GGT). Para identificação de possíveis alterações no colo uterino foram utilizados métodos visuais, como teste de Inspeção Visual com Ácido Acético (IVA), teste de Schiller e fotografia digital cervical, além de citologia oncológica em meio líquido e análise da microbiota vaginal. Todos os exames e testes foram realizados antes e após o uso do fitoterápico.

4.6 ACOMPANHAMENTO SEMANAL DURANTE O USO DA POMADA

As pacientes foram acompanhadas diariamente a partir do início do uso da pomada através de ligações telefônicas guiadas por perguntas estruturadas sobre possíveis efeitos adversos ou dificuldades de uso. Além disso, as pacientes foram submetidas a consultas semanais para avaliação do colo uterino e segurança do uso. Ao retorno, todas as pacientes apresentaram os aplicadores utilizados, devidamente armazenados em sacos plásticos descartáveis, para controle e verificação do cumprimento da prescrição. A cada consulta foram distribuídos um kit contendo uma pomada, bula, aplicadores ginecológicos, protetores íntimos diários e sacos plásticos.

4.7 TÉCNICA DE RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO

Os indivíduos incluídos na pesquisa foram alocados no plano de aleatorização do software GraphPad Prism (versão 7) que criou permutações aleatórias de tratamentos nos diferentes grupos do ensaio clínico. Foram mascarados os indivíduos que mediram, tabularam e analisaram os dados e as pomadas com e sem nanopartículas e foram identificadas por rotulagem colorida.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O *software Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS versão 22.0 foi utilizado para realização das análises estatísticas descritivas (frequência, percentual, média, desvio-padrão, erro padrão e intervalo de confiança de 95%) e avaliação pareada e independente através dos resultados com teste de Wilcoxon, teste T (dependente e independente), teste de Kruskal-Wallis e teste Z de Kolmogorov-Smirnov de acordo com o perfil de cada variável em relação a distribuição da normalidade das médias.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Em relação às questões éticas, foi respeitada a resolução 466/12, atendendo ao sigilo de identidade das mulheres, sem constrangimento das instituições ou pessoas envolvidas. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob parecer de número 2.114.908 e com Registro de Ensaio Clínicos Brasileiros (UTN: U1111-1218-2820). Destaca-se ainda que houve depósito de patente referente.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo original submetido na ABCS Health Sciences (Qualis A4)

Prezada,

Acusamos o recebimento do manuscrito "Safety assessment of a treatment topical with silver nanoparticles and *Stryphnodendron Adstringens (Mart.) Coville* in cervical lesions: randomized clinical trial ", que foi cadastrado com o código 2021-047. Favor referir este código em todas as comunicações com a revista.

Informo que todo o processo de avaliação do manuscrito será feito via e-mail: abcs@fmabc.br.

Agradeço o interesse pela revista ABCS Health Sciences.

Att,

Ana Ivone Costa

Secretária

ABCS Health Sciences

www.portalnepas.org.br/abcs/shs

abcs@fmabc.br

seg., 22 de fev.
18:35

Artigos Brasileiros de Ciências e Saúde

<abcs@fmabc.br>

Safety assessment of a treatment topical with silver nanoparticles and *Stryphnodendron Adstringens (Mart.) Coville* in cervical lesions: randomized clinical trial

Avaliação da segurança de um tratamento tópico com nanopartículas de prata e *Stryphnodendron Adstringens (Mart.) Coville* em lesões cervicais: ensaio clínico randomizado

Cristiane Araújo Nascimento¹, Ana Caroline Melo dos Santos², Denise Macedo da Silva², Nirliane Ribeiro Barbosa¹, Edilson Leite de Moura², Veracilda Bezerra da Silva³, Tatiane Luciano Balliano⁴, Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo², Karol Fireman de Farias⁵, Guilherme Benjamin Brandão Pitta⁶

¹ Programa de Pós Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas.

² Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas.

³ Farmácia de Manipulação Pharmavida. Arapiraca. Alagoas

⁴ Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas.

⁵ Laboratório de Inovação e Biotecnologia em Saúde (LABIBIOS), Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas.

⁶ Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Alagoas.

Corresponding author

Guilherme Benjamin Brandão Pitta

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Campus Governador Lamenha Filho. Rua Doutor Jorge de Lima, 113 - Trapiche da Barra. CEP: 57010-300. E-mail: guilhermebbpitta@gmail.com

Funding: FAPEAL

Abstract

Introduction: Cervical cancer is the fourth most common cancer in women, being the fourth leading cause of cancer death in Brazil. **Objective:** In this context, the present study aimed to assess the feasibility of incorporating technology as a new alternative for treating topics on cervical lesions, as well as developing new tools to learn or know among health professionals from the perspective of therapeutic and strategic solutions for lesions. **Methods:** This is a randomized, double-blind, controlled clinical trial with a prospective design. During the realization of this study, 43 women were included in the study, who were included in the final analysis of the results divided between groups A (ointment without silver nanoparticles N=23) and B (ointment with silver nanoparticles N=20). **Results:** There were no significant differences ($p>0.05$) when comparing before and after the use of ointment for IVA test ($p=0.157$), as for Schiller ($p=0.157$). It was also found that there was no statistical difference when analyzing cellular changes ($p=0.476$) and microbiology ($p=0.893$) through cytology. **Conclusion:** Regarding the product's effectiveness in cervical lesions, it is possible to reduce the number of lesions that have evolved to more severe forms and even cancer, reducing the number of lesions that have evolved to phase II, preventing a woman from being subjected to more advanced procedures. invasive and painful.

Key-words: Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix; Uterine Cervical Neoplasms; *Stryphnodendron barbatimam*; Phytotherapy.

INTRODUCTION

Intraepithelial lesions of the cervix are localized and identifiable alterations that have a high risk of developing cancer and it can be treated and eradicated when previously identified ^{1,2}. Currently, treatment options for these lesions are related to the complexity level with the need for biopsy and histopathological examination. Depending on the results of the biopsy, a conization process may be indicated, in which the transformation zone and part of the endocervical canal of the cervix will be removed. It can be performed with a conventional scalpel or by electrosurgery, recommended for the diagnosis and treatment of pre-invasive lesions, suspected by previous cytopathological examination or diagnosed by biopsy, when the endocervical disease cannot be removed ³⁻⁵.

Cervical cancer has been considered the fourth most common type of cancer, encompassing around 570,000 cases and 311,000 deaths in 2020. The estimated incidence rate by country has been varying between 2-75/100,000 women. In Africa regions, it has been identified as the type of cancer that mostly affects the female population, in which approximately 6.5% of women develop it before 75 years old. China and India reported about 1/3 of the global burden of cervical cancer cases, with 106,000 cases in China and 97,000 cases in India, and 48,000 deaths in China, and 60,000 deaths in India ⁶. Cervical cancer is in the fourth position in the ranking of cancer causes in the female population of

Brazil, only after breast cancer and colorectal cancer. The mortality rate in the country ranks fourth among women ^{5,7}.

There are no reports in care protocols that include the administration of drugs for oral or topical use, but there are clinical exams with possible surgical intervention., Although relatively effective, these practices may have some steps suppressed through the insertion of medications, avoiding the acid images or surgical intervention, consequently saving patients from traumatic processes, and possibly saving of financial resources by the public health organs ^{3,4}. Thus, the use of medicinal plants with proven biological activity and pre-clinical tests already carried out is an alternative drug administration with low cost and high effectiveness, which is already included in the RENISUS list ⁸⁻¹⁰.

The *Stryphnodendron Adstringens* (Mart.) Coville is a medicinal plant, popularly known as *barbatimão*, *barba-de-timão* or *casca-da-mocidade*, typical of the *Cerrado* region and widely distributed throughout the Brazilian territory ¹¹. It has a high concentration of tannins (around 20% to 50%), and together with other chemical components, such as alkaloids, protease inhibitors (such as trypsin), flavonoids, and steroids, are responsible for promoting this species unique properties for the application in the medicinal area ¹². Its ability to form water-insoluble complexes with proteins provides biological activities such as astringent, healing, antifungal, anti-inflammatory, antimycotic and antiseptic effect, making it an extremely attractive substance for the pharmaceutical industry and popular use ^{13,14}.

Some in vitro pharmacological tests could prove the antibacterial, antifungal, antiparasitic, antimutagenic, antiviral, and enzymatic inhibition activity of

barbatimão¹⁵⁻¹⁷. The healing, antiparasitic, anti-inflammatory, antinociceptive, gastroprotective, and antigenotoxic activities have also been proven through pharmacological tests in vivo and ex vivo¹⁸⁻²².

In vivo studies also prove the healing effect, in which the use of the ointment containing 10% of the aqueous extract from the shells of *S. adstringens* in skin wounds in rats resulted in epithelialization of the lesions after 14 days of treatment¹⁸. When the ointment was used in fractions of 1% of the dry acetonic extract from the bark of the stems of *S. adstringens* with ethyl acetate, we observed favorable effects on the re-epithelialization of skin lesions in 4, 7, and 10 days of treatment, stimulating cell proliferation, and strengthening the evidence regarding the healing activity of *S. adstringens*²³. Heavy metals such as silver have been used for their bactericidal and bacteriostatic properties since the use of nanoparticles, especially those of silver, had a greater interaction with microorganisms, enhancing antibacterial properties²⁴.

Thus, the insertion of the *S. adstringens* phytotherapy, popularly known as *S. adstringens* as an alternative treatment in the treatment of uterine lesions in women with cervical lesions needs to be investigated in the populations. Also, associations such as nanoparticles should be encouraged to investigate new methods for the effectiveness of herbal medicine. Therefore, this study aimed to investigate the safety of a new topical treatment alternative for *S. adstringens* with and without the addition of silver nanoparticles and in cervical lesions.

MATERIAL AND METHODS

Research participants

This research was approved by the National Research Ethics Committee - CONEP - under the opinion number 2,114,908. We carried out a prospective, randomized, double-blind, phase 1, experimental trial, including 43 women assisted by the project's researchers, through the Family Health Strategy (FHS) as recommended by the principles and guidelines of the Unified Health System (SUS) in the state of Alagoas. This study is a pilot investigation to examine the feasibility of a new topical treatment alternative for cervical lesions with silver nanoparticles and *Stryphnodendron Adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) in cervical lesions and to determine the effect size for new large-scale studies.

We included women over 18 years old, clinically healthy, with a diagnosis of the uterine cervix without lesions, after screening with the Schiller test and visual inspection with acetic acid (VIA) and who consented to participate voluntarily in the study. The study excluded women who were pregnant or puerperal or who intended to become pregnant, who were breastfeeding, who were hypersensitive or allergic to the compounds of the products under investigation, and who were being treated with another product under investigation. The patients were randomized into two distinct groups: Group A with 23 women who used *S. adstringens* gynecological ointment with silver nanoparticles and Group B with 20 women who used *S. adstringens* gynecological ointment without silver nanoparticles. These groups used the ointment for 7 consecutive weeks.

In the first gynecological consultation, we performed anamnesis, physical examination, specular examination with the visual inspection tests VIA (Visual Inspection by Acetic Acid) and Schiller. Women who met the inclusion criteria

were instructed and directed to perform microbiological, hematological, and biochemical tests. In the second week, we evaluated the results of the exams and recorded them in the medical record. The patients were followed up daily from the beginning of the use of the ointment through telephone calls guided by structured questions about possible adverse effects or difficulties in using it. We also held weekly consultations for the evaluation of the cervix and safety of use, digital cervical photography, and completion of the weekly evaluation form. Upon returning from subsequent consultations, all patients presented the applicators used, properly stored in disposable plastic bags, for control and verification of compliance with the prescription. At each visit, we distributed a kit containing an ointment, package insert, gynecological applicators, daily intimate protectors, and plastic bags.

Ointment preparation

The preparation of the ointment followed the methodology described in the patent entitled "Pharmaceutical composition for the treatment of HPV infections using barbatimão extracts" number US 9,023,405 B2, granted in the United States via an application for Patent Cooperation Treaty (PCT) and by the inventors Luiz Carlos Caetano, Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto, Pedro Accioly de Sá Paixoto Neto and Zenaldo Porfírio da Silva ²⁵. a compounding pharmacy carried out the production and coding of the ointment following all the criteria determined by the National Health Surveillance Agency (ANVISA). The ointment formulation was composed of 20g of dry alcoholic extract of *S. adstringens*, 80g of anionic cream (Lanette) and 0.1g of silver nanoparticles

(AgNPs), with or without the addition of AgNPs. After preparation, they were stored in a refrigerator at 4°C.

When evaluating the safety of the ointment, we used tests as indicators to assess hepatotoxicities such as Glutamic Oxalacetic Transaminase (GOT/AST), Glutamic-pyruvic transaminase (GPT/ALT), and Gamma-glutamyl transferase (GGT). We used visual methods to identify possible changes in the cervix such as the Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) test, Schiller test, and cervical digital photography, and also, oncotic cytology in liquid medium and analysis of the vaginal microbiota. All exams and tests were performed before and after the use of herbal medicine.

In addition to these parameters, we evaluated the women included in the study through consultations consisting of anamnesis, general physical examination, and gynecological examination (vaginal canal roughness, elasticity, discharge, the color of the uterine cervix, the external orifice of the uterine cervix, presence of ectopia, location ectopy and presence of Naboth cyst). In the absence of clinical changes or reports of diseases that prevent the inclusion of women in the study, laboratory tests were requested such as oncotic cytology in liquid medium (sample evaluation, epithelium represented in the sample, representation of the transformation zone, reactive or repairing benign cellular changes), microbiology, and analysis completion), vaginal culture with antibiogram and rapid tests for syphilis, HIV, Hepatitis B, and C.

We used the Statistical Package for the Social Sciences - SPSS version 22.0 software to perform descriptive statistical analyzes (frequency, percentage, mean, standard deviation, standard error, and 95% confidence interval) and

paired and independent evaluation through the results with Wilcoxon test and T-test (dependent and independent). Kruskal-Wallis test and Kolmogorov-Smirnov Z test assessed the distribution of normal means.

RESULTS

Regarding sociodemographic characteristics, the average age of the participants was 40.2 years old. When analyzing ethnicity, 60.5% (n = 26) declared to be brown and 34.9% (n = 15) white. We can also observe that 37.2% (n = 16) reported being married, 25.6% (n = 11) single and 20.9% (n = 9) in a common-law marriage. When observing the variables education and income, we could identify that 37.2% (n = 16) had finished high school and 48.8% (n = 21) had between 1 and less than 2 minimum wages (Table 1). Considering the adequacy of the smear, 88.4% (n = 38) were satisfactory for cytological evaluation before the use of the ointment and 90.7% (n = 39) after use. Before its use, 67.4% (n = 29) of the samples had the squamous, glandular, metaplastic epithelium represented in the sample and after its use, the rate was 86% (n = 37). The transformation zone was represented in 76.8% (n = 33) of the samples before use and 83.7% (n = 36) after the use of herbal medicine. Among benign reactive or reparative cell changes, inflammation was the most frequent with 51.2% (n = 22) and after use, there were no cases. However, cases of inflammation, atrophy with inflammation before use were 9.3% (n = 4) and after use were 74.4% (n = 32). The most frequent findings of the vaginal microbiota were from *Lactobacillus* sp. in 60.5% (n = 26) of the samples both before and after use. The conclusion of the analysis was negative for malignancy in 74.4 (n = 32) of the smears before use and in 81.4% (n = 35) after use (Table 2).

When independently analyzing the groups with and without silver nanoparticles in the results of oncotic colpocytology, we observed that there were no statistically significant differences in the distribution of benign reactive or reparative cell changes between the groups before ($\chi^2 = 3,446$ GL = 6 $p = 0.75$) or after ($\chi^2 = 1.389$ GL = 2 $p = 0.49$) use. The same occurred with the microbiological findings of cytology (before: $\chi^2 = 8.133$ GL = 6 $p = 0.22$; after: $\chi^2 = 2.414$ GL = 4 $p = 0.66$), the conclusion of the analysis (before: $\chi^2 = 0.047$ GL = 1 $p = 0.82$; after: $\chi^2 = 0.27$ GL = 1 $p = 0.87$) and the observation of the sample (before: $\chi^2 = 0.213$ GL = 3 $p = 0.97$; after: $\chi^2 = 4.686$ GL = 4 $p = 0.32$). Regarding the epithelia represented in the sample, a statistically significant relationship was found before use ($\chi^2 = 3.848$ GL = 1 $p = 0.05$) and without significance after use ($\chi^2 = 0.024$ GL = 1 $p = 0.87$) (Table 3). Through the culture of vaginal secretion, we observed the presence of microorganisms in 88.4% ($n = 38$) of the samples analyzed before use and in 90.7% ($n = 39$) after use. Regarding the pathogenicity of the microorganisms identified before and after use, the frequencies were 16.3% ($n = 7$) and 34.9% ($n = 15$), respectively (Table 4). We evaluated whether there was a difference in relation to the performance of the herbal medicine studied here regarding the amount of pathogenic microorganisms before and after the use of the ointment with and without silver nanoparticles. *Lactobacillus* sp. were present in 55.8% ($N = 24$) of the samples before use and in 48.8% ($n = 21$) after use. *Gardnerella vaginalis* and *Candida Albicans* were also identified in 7% ($n = 3$) of the cases before use and in 16.3% ($n = 7$) after use. Among the microorganisms found, 97.7% ($n = 42$) did not show resistance to antibiotics before and 93% ($n = 43$) after using the ointment (Table 5).

Table 6 shows the results of the main biochemical tests obtained through the automated analysis of the samples collected before and after the use of the gynecological ointment with or without silver nanoparticles. We also used these parameters as quantitative screening criteria in this study, observing that the means of glucose (before: 87.233 SD = 9.576; after: 89.256 SD = 9.291), GOT (before: 27.186 SD = 8.218; after: 23.279 SD = 6.333), GPT (before: 25.116 SD = 10.677; after: 22.907 SD = 9.650) and GGT (before: 27.186 SD = 10.328; after: 25.977 SD = 15.8302) remained normal after the use of the herbal medicine.

DISCUSSION

This study evaluated the safety of *S. adstringens* gynecological ointment, one group with and one without silver nanoparticles in a healthy cervix. According to the National Health Surveillance Agency (2015) ²⁶, to release an herbal medicine for use and sale, it needs some phases such as phase I, performed with groups of 20 to 100 healthy individuals. The use of herbal medicine was performed as an ointment and in one of the evaluation options, the ointment contained silver nanoparticles. It was applied in different ways, with the intention that the final product may constitute a dressing. One of the ways to be assessed includes coverage of the cervix ²⁵. However, it is intended that this approach can prove the pharmacological potential of *S. adstringens* ointment with silver nanoparticles, while hopefully avoiding the numerous acid-imaging procedures and conization of cervical cancer cases ²⁵.

The main results obtained in this study were the absence of adverse health-damaging effects and decreased inflammation in the cervix. We observed that before its use, the inflammation rate was 51.2% and after its use, there were

no cases, promoting an anti-inflammatory action. When the groups were analyzed independently, there were no statistically significant differences between the groups with or without silver nanoparticles before or after using it. The tannins present in the *S. adstringens* act in the healing process and reduction of inflammation through the protective layer formed by the tannin-protein complex on the injured skin or mucosa ²⁷. Evidence has shown that the anti-inflammatory property of *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) promotes anti-inflammatory action, in order to trigger the inhibition of the formation of chemical inflammation mediators such as histamine, bradykinin and prostaglandin, as well as the decrease in vascular permeability by vasoconstriction. In addition, the tannins present in the *S. adstringens* act as scavengers of free radicals, sequestering active oxygen, forming stable radicals, thus preventing the cancer ³⁰.

The healing, antibacterial, anti-inflammatory, antifungal, antiparasitic and antiviral activities of *S. adstringens* have been reported through in vitro, in vivo, and popular use studies ^{15,18,28,29}. The effects and properties of *S. adstringens* and beach extract have been tested for the anti-inflammatory effect of *S. adstringens* and other species on the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), as well as its anti-arthritis activity in mice found a relationship with a decrease leukocyte migration to the inflammatory site ³⁰.

Through the vaginal secretion culture, we could determine the presence of microorganisms, pathogenic or not, of the vaginal microbiota. The majority were found in *Lactobacillus sp.* (55.8%), natural microorganisms from the vaginal microbiota that do not have a risk to women's health. However, *Staphylococcus*,

Enterobacter, *Streptococcus*, and *Escherichia coli* species have also been found, although few. Women who presented pathogenic microorganisms after using the ointment were referred for treatment with medical monitoring.

In microbiological tests performed in the laboratory by Lins Neto et al. (2011) the broad antimicrobial spectrum of the hydroethanolic extracts of *S. adstringens* was attested, and they observed the activity of all extracts against *Candida*, *Staphylococcus aureus*, and *P. aeruginosa*. However, in this study, we did not identify antimicrobial activity since the pathogenic microorganisms identified before use were 16.3% and after use 34.9%. Souza et al. (2007) verified through their study that the concentration of dry extract of *S. adstringens* is adequate to inhibit the development of *Staphylococcus epidermidis* and *E. coli* would be 75mg/mL, while for *S. aureus* 50mg/mL would be enough. In this study, we used a lower concentration, which may justify the absence of antimicrobial action. Therefore, new studies need to be conducted with new doses in order to identify an ideal dose.

Biochemical tests assessed the toxicity of *S. adstringens*, having a significant decrease in the levels of the glutamic oxaloacetic transaminase enzyme (GOT) in the blood. Regarding glucose levels, glutamic-pyruvic transaminase (GPT) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) did not show a decrease or increase in values after use. The toxic effect of *S. adstringens* was tested in a study in rats, where it was demonstrated that the concentrations considered toxic were 800 mg/kg and 1600 mg/kg during 30 days of use³¹. These doses are much higher than those used in this study. The clinical evaluation parameters were performed through visual inspection tests with acetic acid (VIA)

and Schiller, in addition to weekly monitoring, with no complaints related to use were reported by the patients.

No similar studies were found evaluating the safety of *S. adstringens* ointment in the cervix. Thus, this study may assist in conducting future research, considering that nature is an important source of molecules of pharmaceutical utility, whose natural products can be used in their natural formula or pharmaceutical formulations, better known as herbal medicines ^{32,33}.

The results of this study conclude that the *S. adstringens* gynecological ointment with and without silver nanoparticles does not have a risk to human health since no adverse effects were observed or harmful to human health. We can also identify that the ointment tested here has anti-inflammatory activity, proven through the result of oncotic cytology in a liquid medium and visual inspection tests of the cervix before and after use. We did not identify liver changes. Therefore, the results in this study demonstrated that the proposed topical formulation is safe for use in the cervix during the weeks of use investigated. Among the limitations of the present study, it was possible to verify a sample number lower than expected due to the loss of follow-up during the clinical trial.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the company "Farmácia de Manipulação Pharmavida" in the municipality of Arapiraca for the support provided in assisting the formulation and development of the product used in this research. To the FAPEAL for financial support. To the UFAL for structural support.

REFERENCES

1. Zou C, Lyu Y, Jiang J, et al. Use of peripheral blood transcriptomic biomarkers to distinguish high-grade cervical squamous intraepithelial lesions from low-grade lesions. *Oncol Lett.* 2020;20(3):2280-2290. doi:10.3892/ol.2020.11779
2. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women WHO GUIDANCE NOTE WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *World Heal Organ.* 2013:12. www.who.int/about/licensing/.
3. Verdiani LA, Derchain SFM, Schweller M, Gontijo RC, Andrade LAA, Zeferino LC. Atipia de células glandulares em esfregaços do colo do útero: avaliação dos métodos propedêuticos. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2003;25(3):193-200. doi:10.1590/s0100-72032003000300008
4. Roberto Neto A, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat EC. Avaliação dos Métodos Empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2001;23(4):209-216. doi:10.1590/s0100-72032001000400003
5. Brasil. *Diretrizes Brasileiras Para o Rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero.* Vol XXXIII.; 2016. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_col_o_uterio.pdf.
6. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(2):e191-e203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6

7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
8. Marmitt DJ, Bitencourt S, Do Couto E Silva A, Rempel C, Goettert MI. The healing properties of medicinal plants used in the Brazilian public health system: A systematic review. *J Wound Care.* 2018;27(Sup6):S4-S13. doi:10.12968/jowc.2018.27.Sup6.S4
9. Caetano R de A, de Albuquerque UP, de Medeiros PM. What are the drivers of popularity and versatility of medicinal plants in local medical systems? *Acta Bot Brasilica.* 2020;34(2):256-265. doi:10.1590/0102-33062019abb0233
10. BRASIL. *Plantas Mediciniais e FitoteráPicos.*; 2019.
11. Borges Filho HC, Felfili JM. Avaliação dos níveis de extrativismo da casca de barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] no Distrito Federal, Brasil. *Rev Árvore.* 2003;27(5):735-745. doi:10.1590/s0100-67622003000500016
12. Macedo FM De, Martins GT, Rodrigues CG, Oliveira DA De. Triagem Fitoquímica do Barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville]. *Flora.* 2007:1166-1168.
13. Santos SC, Costa WF, Ribeiro JP, et al. Tannin composition of barbatimão species. *Fitoterapia.* 2002;73(4):292-299. doi:10.1016/S0367-326X(02)00081-3
14. Palazzo De Mello J, Petereit F, Nahrstedt A. Prorobinetinidins from

- Stryphnodendron adstringens. *Phytochemistry*. 1996;42(3):857-862.
doi:10.1016/0031-9422(95)00953-1
15. Glehn EAV, Rodrigues GPS. Antifungigrama para comprovar o potencial de ação dos extratos vegetais hidroglicólicos sobre *Candida* sp. (Berkhout). *Rev Bras Plantas Med*. 2012;14(3):435-438.
doi:10.1590/S1516-05722012000300002
 16. Holetz FB, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, et al. Biological effects of extracts obtained from *Stryphnodendron adstringens* on *Herpetomonas samuelpessoai*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(4):397-401.
doi:10.1590/S0074-02762005000400010
 17. Vinaud MC, C. Santos S, H Ferri P, Lino Junior RDS, Barreto Bezerra JC. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA DE PLANTAS FITOTERÁPICAS DO CERRADO DO GÊNERO *Stryphnodendron* SPP. SOBRE MIRACÍDIOS E CERCÁRIAS DE *Schistosoma mansoni*. *Rev Patol Trop*. 2007;34(2):137-143. doi:10.5216/rpt.v34i2.1919
 18. Coelho JM, Antonioli AB, Nunes e Silva D, Carvalho TMMB, Pontes ERJC, Odashiro AN. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(1):45-51. doi:10.1590/s0100-69912010000100010
 19. Nascimento CA, Santos ACM dos, Silva DM da, et al. Evidências sobre as propriedades do extrato de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) para a prática clínica. *Res Soc Dev*. 2021;10(1):e3010111350. doi:10.33448/rsd-v10i1.11350
 20. Coutinho H, Pinto D dos S, Ribeiro JEG, Friedman H. Ação antiedematosa

- do *Stryphnodendron barbadetiman* (Barbatimão) a 1 por cento em comparação com a clorhexidina a 0, 12 por cento. *Rev odonto ciênc.* 2004;19(45):201-206.
21. Herzog-Soares JDA, Isac E, Castro AM de, Bezerra JCB. Bioatividade de *Stryphnodendron adstringens*, *S. Polyphyllum*, *Caryocar brasiliense*, plantas do cerrado brasileiro, sobre *Trypanosoma cruzi* in vivo. *Biosci j.* 2006;22(3):113-118.
 22. De Melo JO, Endo TH, Bersani-Amado LE, et al. Effect of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) bark on animal models of nociception. *Rev Bras Ciencias Farm J Pharm Sci.* 2007;43(3):465-469. doi:10.1590/s1516-93322007000300015
 23. Hernandez L, da Silva Pereira LM, Palazzo F, de Mello JCP. Wound-healing evaluation of ointment from *stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. *Brazilian J Pharm Sci.* 2010;46(3):431-436. doi:10.1590/S1984-82502010000300005
 24. Poon VKM, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: Implication for clinical wound care. *Burns.* 2004;30(2):140-147. doi:10.1016/j.burns.2003.09.030
 25. Neto MA de FL, Caetano LC, Neto PA de SP, Silva ZP. Pharmaceutical composition using *Stryphnodendron* extracts for treating HPV infections. January 2012.
 26. Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015 - MINISTÉRIO DA SAÚDE AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DIRETORIA COLEGIADA. http://www.lex.com.br/legis_26544630_RESOLUCAO_N_9_DE_20_DE_

- FEVEREIRO_DE_2015.aspx. Published 2015. Accessed January 17, 2021.
27. Lima JCS, Martins DTO, de Souza PT. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory activity. *Phyther Res.* 1998;12(3):218-220. doi:10.1002/(SICI)1099-1573(199805)12:3<218::AID-PTR220>3.0.CO;2-4
 28. Santos PV dos, Sebastiani R. Plantas medicinais utilizadas por uma comunidade universitária no Município de São Paulo , SP. *J Heal Sci Inst.* 2011;29(1):11-15.
 29. de Almeida ALPF, Medeiros IL, Cunha MJS, Sbrana MC, de Oliveira PGFP, Esper LA. The effect of low-level laser on bone healing in critical size defects treated with or without autogenous bone graft: an experimental study in rat calvaria. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(10):1131-1136. doi:10.1111/clr.12239
 30. Henriques BO, Corrêa O, Azevedo EPC, et al. In Vitro TNF- α Inhibitory Activity of Brazilian Plants and Anti-Inflammatory Effect of *Stryphnodendron adstringens* in an Acute Arthritis Model. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/9872598
 31. Rebecca MA, Ishii-Iwamoto EL, Kelmer-Bracht AM, et al. Effect of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) on energy metabolism in the rat liver. *Toxicol Lett.* 2003;143(1):55-63. doi:10.1016/S0378-4274(03)00065-1
 32. Marmitt DJ, Goettert MI, Rempel C, Silva A do C e. Plantas medicinais da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de

- Saúde com potencial antiparasitário. *Sci Amaz.* 2015;4(3):54-62.
33. Brasil. *Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos.*; 2009.

Table 1 Sociodemographic characteristics

Variable	N	%
Age		
20 - 39 years	21	48.8
40 - 59 years	22	51.2
Ethnicity		
White	15	34.9
Parda	26	60.5
Black	2	4.7
Marital situation		
Single	11	25.6
Married	16	37.2
Widow	2	4.7
Separate	5	11.6
Stable union	9	20.9
Education		
None	1	2.3
1st to 5th year	7	16.3
6th to 9th grade	7	16.3
Secondary school	16	37.2
Higher education	12	27.9
Income		
None	3	7.0
<1 minimum wage	6	14.0
From 1 to <2 minimum wages	21	48.8
From 2 to <5 minimum wages	10	23.3

From 5 to <10 minimum wages	3	7.0
-----------------------------	---	-----

Table 2 Results of the Pap smear in liquid medium before and after using the ointment with / without silver nanoparticles

	Before		After	
	N	%	N	%
Oncotic colpopcytology				
Sample evaluation				
Satisfactory	38	88.4	39	90.7
Poor	5	11.6	4	9.3
Epithelium represented in the sample				
Scaly glandular metaplastic	29	67.4	37	86
Scaly metaplastic	6	14	0	0
Scaly	3	7	2	4.7
Unsatisfactory	5	11.6	4	9.3
Representativeness of the transformation zone				
Yes	33	76.8	36	83.7
Not	5	11.6	3	7
Poor	5	11.6	4	9.3
Benign reactive or repairing cellular changes				
Inflammation. immature squamous metaplasia	10	23.3	7	16.3
Inflammation. atrophy with inflammation	4	9.3	32	74.4
Inflammation	22	51.2	0	0
Inflammation. nuclear activation	2	4.6	0	0
Poor	5	11.6	4	9.3
Microbiology				
Lactobacillus sp.	26	60.5	26	60.5
Lactobacillus sp. Coconuts and other bacilli.	4	9.3	7	16.2
Lactobacillus sp. Coconuts. Candida sp.	4	9.3	0	0

Supracytoplasmic bacilli (suggestive of Gardnerella / Mobiluncus)	1	2.3	6	14
Poor	8	18.6	4	9.3
Conclusion of the analysis				
Negative for malignancy	32	74.4	35	81.4
Atypical cells of undetermined significance. Scaly: Possibly non-neoplastic (ASC-US)	6	14	4	9.3
Poor	5	11.6	4	9.3

Table 3 Comparison between oncotic colposcopy before and after the use of the ointment with / without silver nanoparticles

Oncotic colposcopy	<i>Before</i>					X^2	<i>GL</i>	p^1	<i>After</i>							
	<i>S. adstringens</i> ointment								<i>S. adstringens</i> ointment							
	No silver nanoparticles		With silver nanoparticles						No silver nanoparticles		With silver nanoparticles			X^2	<i>GL</i>	p^1
	N	%	N	%	Total				N	%	N	%	Total			
Epithelia represented in the sample					34	3.848	1	0.05					41	0.024	1	0.87
Scaly. glandular. metaplastic	17	50.0	11	32.4	28				20	48.8	17	41.5	37			
Scaly. metaplastic	1	2.9	5	14.7	6				-	-	-	-				
Scaly	-	-	-	-	0				2	4.9	2	4.9	4			
Benign reactive or repairing cellular changes					37	3.446	6	0.75					42	1.389	2	0.49
Inflammation. metaplasia. scaly immature	5	13.5	2	5.4	7				2	4.8	4	9.5	6			

Inflammation. atrophy with inflammation	3	8.1	2	5.4	5			19	45.2	14	33.3	33			
Inflammation	11	29.7	12	32.4	22			2	4.8	1	2.4	3			
Inflammation. nuclear activation	1	2.7	1	2.7	2			-	-	-	-	0			
Microbiology					34	8.133	6	0.22				39	2.414	4	0.66
Lactobacillus sp.	11	32.4	10	29.4	21			11	28.2	13	33.3	24			
Lactobacillus sp.															
Coconuts and other bacilli.	3	8.8	5	14.6	8			5	11.9	3	7.7	8			
Lactobacillus sp.															
Coconuts. Candida sp.	3	8.8	1	2.9	4			-	-	-	-	0			
Supracytoplasmic bacilli (suggestive of Gardnerella / Mobiluncus)	1	2.9	0	0	1			5	12.8	2	5.1	7			

Conclusion of the analysis					37	0.047	1	0.82					39	0.27	1	0.87
Negative for malignancy	17	45.9	14	37.8	31				19	48.7	16	41.0	35			
Atypical cells of undetermined significance. Scaly:	3	8.1	3	8.1	6				2	5.1	2	5.1	4			
Possibly non-neoplastic (ASC-US)																
Sample observation					30	0.213	3	0.97					43	4.686	4	0.321
Nonspecific chronic cervicitis with squamous metaplasia	9	30.0	6	20.0	15				6	14.0	10	23.3	16			
Chronic bacterial cervicitis with squamous metaplasia and nuclear activation	4	13.3	3	10.0	7				6	14.0	4	9.3	10			

Chronic mycotic cervicitis with squamous metaplasia	1	3.3	1	3.3	2	3	7.0	2	4.7	5
Suggested colposcopy with directed biopsy.	3	10.0	3	10.0	6	8	18.6	3	7.0	11
Poor	-	-	-	-	0	0	0.0	1	2.3	1

a Significance for the Mc Nemar test. b Used binomial distribution. X2 Chi-square test value. GL Degree of Freedom. p1 Significance for the Chi-square test.

Table 4 Results of the vaginal secretion culture before and after the use of the ointment with / without silver nanoparticles

Culture of vaginal secretion	Before		After	
	Absolute	Relative	Absolute	Relative
	frequency (N)	frequency (%)	frequency (N)	frequency (%)
Germ isolated in culture				
Absent	5	11.6	4	9.3
<i>Lactobacillus sp.</i>	24	55.8	21	48.8
<i>Gardnerella vaginalis</i>	3	7.0	6	14.0
<i>Cândida sp.</i>	5	11.6	6	14.0
<i>Sthaphilococcus aureus</i>	1	2.3	1	2.3
<i>Enterobacter sp.</i>	1	2.3	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1	2.3
<i>Streptococcus sp.</i>	0	0	1	2.3
<i>Coconuts</i>	0	0	3	7.0
<i>Short bacilli</i>	3	7.0	0	0
Unsatisfactory / Undetermined	1	2.3	0	0
Presence of microorganisms				
No	5	11.6	4	9.3
Yes	38	88.4	39	90.7
Pathogenicity				
Normal Microbiota	36	83.7	28	65.1
Pathogenic	7	16.3	15	34.9
Aerobic / Anaerobic				
Optional anaerobic	43	100.0	42	97.7
Anaerobic	0	0	1	2.3
Antibiotic resistance				
No	42	97.7	40	93.0

Yes	1	2.3	3	7.0
Gram positive / Gram negative				
Positive	39	90.7	42	97.7
Variable	4	9.3	1	2.3
Search for Trichomonas vaginallis				
Present	0	0.0	0	0.0
Absent	43	100.0	43	100.0
Search for Gardnerella vaginallis				
Present	3	7.0	7	16.3
Absent	40.0	93.0	36	83.7
Search for Monilia				
Present	3	7.0	7	16.3
Absent	40.0	93.0	36	83.7

Table 5 Independent statistical analysis and dependent on the results of the vaginal secretion culture between the groups with or without silver nanoparticles before and after the use of gynecological ointment

Culture of Vaginal Secretion	<i>Antes</i>					<i>Depois</i>					<i>GL</i>	<i>p</i> ¹	<i>GL</i>	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ^a		
	<i>S. adstringens</i> ointment					<i>S. adstringens</i> ointment											
	No silver nanoparticles		With silver nanoparticles		<i>total N</i>	No silver nanoparticles		With silver nanoparticles		<i>total N</i>							
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%								
Presence of Microorganism	43					0.414	1	0.520	43					0.022	1	0.883	1.000 ^c
Absent	2	4.65	3	6.97	5				2	4.65	2	4.65	4				
Present	21	48.85	17	39.53	38				21	48.85	18	41.85	39				
Pathogenicity Microbiota	43					1.082	1	0.298	43					0.393	1	0.531	0.021 ^b
Normal	18	41.86	18	41.86	36				14	32.55	14	32.55	28				
Pathogenic	5	11.63	2	4.65	7				9	20.95	6	13.95	15				

Aerobic /					43	0	0	0					43	0.890	1	0.345	1.000 ^b
Anaerobic																	
Optional	23	53.49	20	46.51	43				22	51.16	20	46.51	42				
anaerobic																	
Anaerobic	0	0.0	0	0.0	0				1	2.33	0	0.0	1				
Antibiotic					43	0.890	1	0.345					43	0.527	1	0.468	0.625 ^b
resistance																	
No	22	51.16	20	46.51	42				22	51.16	18	41.85	40				
Yes	1	2.33	0	0.0	1				1	2.33	2	4.65	3				
Gram positive /					43	0.820	1	0.365					43	0.890	1	0.345	0.375 ^b
Gram negative																	
Positive	20	46.51	19	44.18	39				22	51.16	20	46.51	42				
Variable	3	6.71	1	2.33	4				1	2.33	0	0.0	1				

Search for					43	0	0	0						43	0	0	0	
Trichomonas																		
vaginallis																		
Absent	23	53.49	20	46.51	43				23	53.49	20	46.51	43					
Present	0	0.0	0	0.0	0				0	0.0	0	0.0	0					
Search for					43	0.225	1	0.635						43	1.082	1	0.298	0.125 ^b
Gardnerella																		
vaginallis																		
Absent	21	48.85	19	44.18	40				18	41.85	18	41.85	36					
Present	2	4.65	1	2.33	3				5	11.65	2	4.65	7					
Search for					43	0.096	1	0.756						43	0.045	1	0.832	0.687 ^b
Monilia																		
Absent	20	46.80	18	41.85	38				19	44.18	17	39.83	36					
Present	3	6.70	2	4.65	5				4	9.30	3	6.70	7					

a Significance for the Mc Nemar test. b Used binomial distribution. X2 Chi-square test value. GL Degree of Freedom. p1 Significance for the Chi-square test.

Table 6 Values referring to biochemical tests before and after the use of *S. adstringens* gynecological ointment with / without silver nanoparticles

Laboratory tests [Max-min reference values]	Mean		Standard deviation	
	Before	After	Before	After
Glucose [60 – 99]	87.233	89.256	9.576	9.291
AST (Aspartate aminotransferase) [10 – 37]	27.186	23.279	8.218	6.333
ALT (Alanine aminotransferase) [5 - 38]	25.116	22.907	10.677	9.650
GGT (Gama Glutamil Transferase) [<38]	27.186	25.977	10.328	15.8302

5.2 Artigo de revisão publicado na revista Research, Society and Development (Qualis A3)

Título: *Evidence about properties of the extract of Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão) for clinical practice*

Research, Society and Development, v. 10, n. 1, e3010111350, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11350>

Evidence about properties of the extract of *Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão)* for clinical practice

Evidências sobre as propriedades do extrato de *Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão)* para a prática clínica

Evidencia sobre las propiedades del extracto de *Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão)* para la práctica clínica

Received: 12/19/2020 | Reviewed: 12/26/2020 | Accept: 12/28/2020 | Published: 01/02/2021

Cristiane Araújo Nascimento
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-0583>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: cristianearajonascimento@gmail.com

Ana Caroline Melo dos Santos
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-6107>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: anamelodossantos1105@gmail.com

Denise Macedo da Silva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2294-6660>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: denise.macedo15@hotmail.com

Nirliane Ribeiro Barbosa
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1737-555X>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: nirliane@gmail.com

Edilson Leite de Moura
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-6522>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: cdilsonleite17@hotmail.com

Tatiane Luciano Balliano
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-4592>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: tlb@qui.ufal.br

Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9724-5861>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: elainevms@yahoo.com.br

Karol Fireman de Farias
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1352-2513>
Universidade Federal de Alagoas, Brazil
E-mail: karolfireman@hotmail.com

Guilherme Benjamin Brandão Pitta
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2790-2015>
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brazil
E-mail: guilhermepbtpitta@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to highlight the evidence about the properties of the extract of *Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão)* and your application to human health. For this purpose, the CAPES Periodic Portal, Scielo, ScienceDirect, PubMed and Scopus databases were searched regarding the period from 2002 to 2019. This is a review of all studies published since 2002 on about properties of the extract of *Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão)*. Although in vitro and in vivo studies have shown that anticancer, antimicrobial, antiviral, fungal, anti-inflammatory and healing properties. In addition, particular clinical conditions also had improvement of the clinical condition in view of the use of Barbatimão including decreases in serum glucose, arthritis and Alzheimer's disease.

Keywords: *Stryphnodendron adstringens*; Barbatimão; Systematic review; Clinical practice; Phytotherapics.

Resumo

O objetivo deste estudo foi destacar as evidências sobre as propriedades do extrato de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) e sua aplicação à saúde humana. Para tanto, foram pesquisadas as bases de dados do Portal de Periódicos da CAPES, Scielo, ScienceDirect, PubMed e Scopus referentes ao período de 2002 a 2019. Esta é uma revisão de todos os estudos publicados desde 2002 sobre as propriedades do extrato de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão). Embora estudos in vitro e in vivo tenham demonstrado propriedades anticâncer, antimicrobianas, antivirais, fúngicas, antiinflamatórias e cicatrizantes. Além disso, determinadas condições clínicas também apresentaram melhora do quadro clínico com o uso do Barbatimão incluindo diminuição da glicose sérica, artrite e doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Stryphnodendron adstringens; Barbatimão; Revisão sistemática; Prática clínica; Fitoterápicos.

Resumen

El objetivo de este estudio fue resaltar la evidencia sobre las propiedades del extracto de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) y su aplicación a la salud humana. Para este propósito, se realizaron búsquedas en las bases de datos CAPES Periodic Portal, Scielo, ScienceDirect, PubMed y Scopus para el período de 2002 a 2019. Esta es una revisión de todos los estudios publicados desde 2002 sobre propiedades del extracto de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão). Aunque los estudios in vitro e in vivo han demostrado que tiene propiedades anticancerígenas, antimicrobianas, antivirales, fúngicas, antiinflamatorias y cicatrizantes. Además, condiciones clínicas particulares también mejoraron la condición clínica en vista del uso de Barbatimão, incluyendo disminuciones de glucosa sérica, artritis y enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Stryphnodendron adstringens; Barbatimão; Revisión sistemática; Práctica clínica; Fitoterápicos.

1. Introduction

Since 2002, the use of phytotherapeutics medical has been considered a part of healthcare due to its potential for the development of new drugs according with World Health Organization (WHO) (Goes et al., 2020; Moraes et al., 2020; Pellenz et al., 2018; Santos et al., 2020). In January 2009, the National Policy for Medicinal Plants and Herbal Medicines (NPMPHM) and the Brazilian National Program for Medicinal Plants and Phytotherapies (BNPMPP) divulged the RENISUS (Brazilian National List of Medicinal Plants of Interest to the SUS). This list has medicinal plants showing potential for generating products of interest to Brazilian Unified Health System, including *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) (Ministério da Saúde, 2006).

Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão) is a native Brazilian species used in traditional medicine and some commercial preparations as natural product (De Santana, Voeks, & Funch, 2016). The barks of this plant have been used for centuries in the traditional Brazilian medicine as astringent (Ricardo & Brandão, 2018). This plant is popularly used to population and scientific research has shown that it has antiulcerogenic potential, antiprotozoal activity, anti-inflammatory effects, antimicrobial activity, and wound healing effects (Hernandes, da Silva Pereira, Palazzo, & de Mello, 2010; T. G. Ribeiro et al., 2015; Sabino et al., 2017; Vilar, D'Oliveira, Santos, & Chen, 2010). Hence, the identification of property from medicinal plants is crucial for developing effective therapies and managing several clinical conditions, as well as promoting knowledge about news perspectives to health. Thus, this paper aimed to described evidence as the properties of the extract of *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) described in the literature.

2. Methodology

Considering the recommendations of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) standard, we searched for articles focusing the role of the properties of the extract of *Stryphnodendron adstringens* in clinical and that were published through to 2019. In order to assess eligibility of the studies, we used the method PICOS for delineation of descriptors to identify specific inclusion/exclusion criteria with the overall aim of maximizing inclusion of all relevant, being that (P - population): were human/animals; (I - intervention): was treatment with *Stryphnodendron adstringens*; (C - compared to control groups): others treatments; (O - outcome): result to condition clinical; and (S - study design):

experimental and observational. The search strategy for this review was conducted using the following keywords: *Stryphnodendron adstringens* and Barbatimão with boolean connectors to generate combinations. Articles were identified through searches of Portal of the Periodic of CAPES, Scielo, ScienceDirect, PubMed and Scopus databases and also was searched reference lists of relevant reviews and original articles.

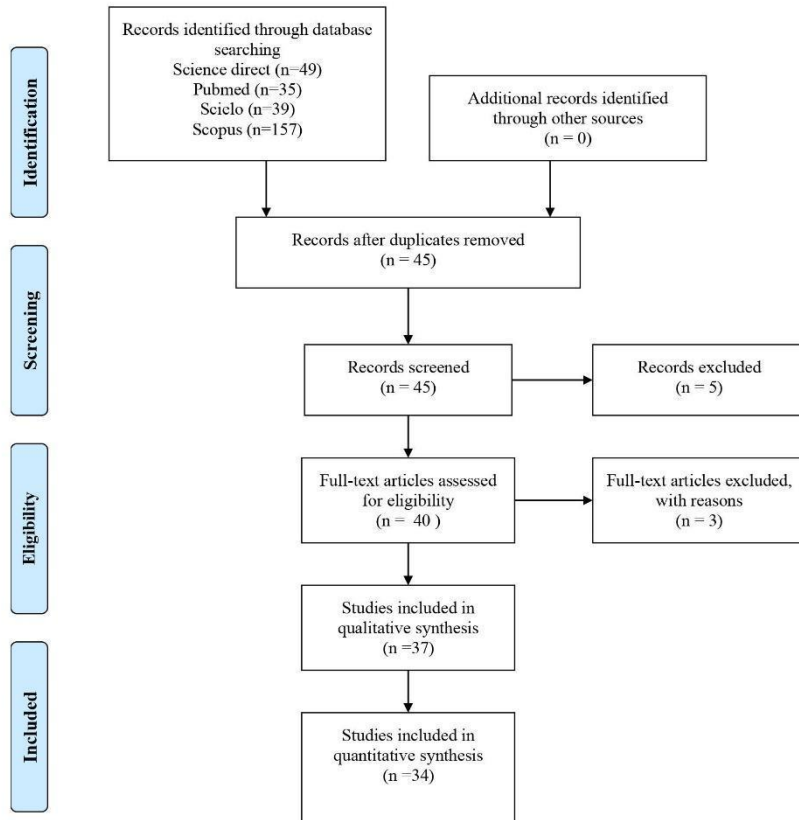
Articles were considered for potential inclusion if they met all the following criteria: (1) articles that investigated the use of the extract to *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão), (2) original data and (3) studies in English or Portuguese language, (4) investigations about in vivo and in vitro. Studies were excluded if they met any of the following criteria: (1) duplicate articles; (2) case, book chapter, brief comment, review or articles only with available abstract; (3) articles that did not address the use of the extract to *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão).

The titles and abstracts of the papers were evaluated by three authors (C.A.N; A.C.M.S; K.F.F) to define inclusion independently and selected articles of interest. Potential full-text eligible articles were assessed separately by reviewers. Posteriorly, each reviewer concluded data extraction for eligible papers included in this review, and a second reviewer verified all data extracted for evaluation. A third reviewer conferred the data to resolve conflicts. Points of disagreement were discussed until consensus was reached at each step of the extraction process. The information extraction was summarized considering information about author, year, country and results.

3. Results

Based on this research proposal, a systematic research review was conducted. The systematic review of the literature aims to detail the studies listed, in particular their main results and limitations, for future repetitions by other researchers (Higgins et al., 2019; A. S. Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018). Figure 1 show the results of the search strategy used to identify relevant articles as recommended by the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement. A total of 290 articles were identified from electronic database, after remove the duplicates a total of 40 papers were eligible and selected for full-text review based on the title and abstract information relationship with *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) and pharmaceutical potential to clinical practice. Of these, four were excluded because the review of the record titles and abstract indicated that the papers did not meet eligibility criteria.

Figure 1. Flowchart of studies selection;



Source: Authors (2020).

The primary reasons for exclusion included: no full-text access, duplicates and reviews. Finally, after applying the exclusion criteria, 36 records were included in this review. The period of publication of the studies was between 2002 and 2019. These studies were conducted in a variety of geographical locations of the Brazil. Regarding anticancer properties (n = 6), antimicrobial (n = 6), antiviral (n = 2), fungal (n = 5), anti-inflammatory (n = 3), cicatrization (n = 6). Special clinical conditions were investigated for the possible role of Barbatimão including decreases in serum glucose (n = 2), arthritis (n = 1) and Alzheimer's disease (n = 1) (Table 1).

Table 1. Qualitative synthesis of studies.

Author, year	Country	Results
Almeida et al., 2017	Brazil	Inhibition of microbial growth bactericidal activity
Baldivia et al., 2018	Brazil	Antioxidant activity with direct elimination of free radicals, oxidative hemolysis and inhibition of lipid peroxidation in human erythrocytes
Furtado et al., 2019	Brazil	Antibacterial and antifungal action
Chaves et al., 2016	Brazil	Angiogenic activity but did not show positivity in the percentage in relation to the vascular network
Coelho et al., 2010	Brazil	Promotion of epithelialization, inflammatory process and neovascularization and production of fibroblasts and collagen
Costa et al., 2010	Brazil	Antifungal properties
Cruz et al 2018	Brazil	Corneal reticulation
Freitas et al., 2018	Brazil	Antifungal properties against <i>C. albicans</i>
Felipe et al., 2006	Brazil	Antiviral properties
Filho et al., 2011	Brazil	Carcinogenic property
Henriques et al., 2016	Brazil	Anti-inflammatory property
Hernandes et al., 2010	Brazil	Wound healing
Herzog-Soares et al., 2002	Brazil	Anti-parasitic property
Ishida et al., 2009	Reino Unido	Antifungal properties
Ishida et al., 2006	EUA	Antifungal properties
Kaplum et al., 2018	Brazil	Carcinogenic property
Melo et al., 2007	Brazil	Peripheral antinociceptive property
Lopes et al., 2005	Brazil	Wound healing
Luiz et al., 2015	Brazil	Antibacterial property
Pellenz et al., 2018	Brazil	Exert genoprotective and antiapoptotic effects on human keratinocytes and fibroblasts
Pereira et al., 2011	Brazil	Antibacterial property

Pinho et al., 2012	Brazil	Antibacterial property
Pinto et al., 2015	Brazil	Diabetic wounds
Sabino et al., 2017	Brazil	Chemopreventive agent
Sereia et al., 2019	Brazil	Carcinogenic property
Souza et al., 2012	Brazil	Inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities to reduce postprandial blood glucose levels
Souza et al., 2007	Brazil	Antiseptic activity
Trolezi et al., 2017	Brazil	Wound phytosis
Souza et al., 2007	Brazil	Antimicrobial and antiseptic property
Sereia et al., 2019	Brazil	Completely inhibits mitochondrial depolarization, superoxide production and lipid peroxidation and the modulating role of beta-amyloid (A β) toxicity in Alzheimer's disease
Felipe et al., 2006	Brazil	Antiviral agent inhibited Bovine Herpesvirus (BHV-1) and Poliovirus (P-1) replication
Filho et al., 2011	Brazil	Anticarcinogenic agent with activity DNA lesion formation decreased significantly micronucleus formation
Pinto et al., 2015	Brazil	Cell migration and proliferation of keratinocytes in diabetic rats

Source: Authors (2020).

4. Discussion

The use of medicinal plants and herbal medicines has gained importance in the scope of national health policy, with increased investments and valorization of programs in the Health System, so studies that investigate their potential in clinical practice is necessary since there are systemic benefits for the human being (L. H. L. Ribeiro & Ribeiro, 2019). We demonstrated in this review that the *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) has several properties with great potential of clinical applicability among the included studies due to the property antimicrobial, antiparasitic, antifungal, antiviral, healing, antioxidant, anticancer and antinoceptive. In addition, in some clinical situations conditioned by in vitro studies Barbatimão was evidenced as an important agent in the decrease of serum glucose levels and as promising adjuvant in the inhibition of mechanisms protective to Alzheimer's disease.

4.1 Antimicrobial and antiviral activities of *Stryphnodendron adstringens*

Probably the most well studied property is the antimicrobial effect in which its effectiveness is shown by several studies, as in a research investigated antimicrobial property and toxicity of the extract of *Stryphnodendron adstringens* with assay using *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in the several concentrations administrated by gavage in wistar rats highlighted antimicrobial activity against these species (Almeida et al., 2017). In other study using agar diffusion and the

microdilution assay the antimicrobial activity was evidenced for the species *C. albicans*, *S. mutans*, *S. aureus* and *A. actinomycetemcomitans* (E. M. R. Pereira et al., 2011). A study involving extracts of hydroalcoholic extracts obtained from pepper rosemary (*Lippia sidoides*), aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*), barley grass (*Cordia verbenacea*) and pequi fruit bark (*Caryocar brasiliense*) showed no inhibition of *Escherichia coli* growth but showed antimicrobial potential for *Staphylococcus aureus* (Pinho, 2012). In an attempt to determine the minimum concentration of the dry extract and the antiseptic activity of the *S. astringens* barks and the performance against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli*, we identified in paper that only *S. aureus* presented greater sensitivity in comparison with the others (Souza, Moreira, Pietro, & Isaac, 2007). As for the performance directed to some particular aspects of certain fungi, the results of the studies were positive for a decrease in fungal activity, especially *Candida albicans* fluconazole-resistant (Freitas et al., 2018) and *Cryptococcus neoformans* (Ishida, Rozental, de Mello, & Nakamura, 2009). It was also identified that the extract of Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) inhibited Bovine Herpesvirus (BHV-1) and Poliovirus (P-1) replication, as well as, blocked the synthesis of viral antigens in infected cell cultures (Felipe et al., 2006).

4.2 Anticancer Potential of *Stryphnodendron adstringens*

Filho et al. identified that Barbatimão promoted inhibited the DNA lesion formation and in the form of water fraction and ethanolic extracts of leaves decreased significantly micronucleus formation in rat bone marrow cells. (Filho, Ferreira, & Gouvêa, 2011) In other study, a model experimental to breast cancer and antitumoral potential concluded that the Barbatimão fractions decreased cancer cell viability as well as cell rounding-up, shrinkage, and nuclear condensation reduction of cell diameter and length and induced apoptosis (Sabino et al., 2017). A recent study demonstrated the in vitro and in vivo anticancer activity of a proanthocyanidin polymer-rich fraction of *Stryphnodendron adstringens* in cervical cancer cell lines HPV-positive (16 and 18), concluding that these cells treated with Barbatimão showed particular increase of free radicals and decrease of antioxidant species, mitochondrial membrane depolarization, progression to apoptosis as well as significant reduction of volume and induced weight tumoral (Kaplum et al., 2018).

In a model murine B16F10Nex-2 melanoma cells, authors administered *Stryphnodendron adstringens* aqueous extracts prepared from the stem bark to assess their antioxidant activity and anticancer effects concluded that antioxidant activity through direct free-radical scavenging as well as through oxidative hemolysis, lipid peroxidation inhibition in human erythrocytes, apoptosis-induced cell death, inducing mitochondrial membrane potential dysfunction and activating caspase-3 (Baldivia et al., 2018).

4.3 Healing Potential of *Stryphnodendron adstringens*

Coelho 2010 et al. Compared the action of silver sulfadiazine, ipê-purple extract and Barbatimão extract on the healing of cutaneous wounds after incision for the development of venous hypertension in Wistar rats, concluding that after 14 days the group treated with *Stryphnodendron adstringens* evidenced and the formation of new vessels. However, there was no significant difference between the two groups (Coelho et al., 2010). In a study to investigate the influence of aqueous solution Barbatimão shell in blood vessel formation process in embryonated egg membrane corioalantoide chicken that had an interesting percentage in the vascularization process (Chaves et al., 2016). In a research that characterize rabbit corneas subjected to enhanced crosslinking using different vegetable extracts prepared from *Stryphnodendron adstringens* concluded that temperature and enthalpy of denaturation during induction of corneal collagen cross-linking samples of rabbit treated with *S. adstringens* were higher than the control group (da Cruz, Moraes, Nogueira, Morandim-Giannetti, & Bersanetti, 2018).

Hernandes et al., 2010, investigated the healing effect of back in wounds made in the skin of rats, after of treatment in which the existence of the stimulated proliferation of the keratinocytes (Hernandes et al., 2010). Other study evaluated the modulation of genotoxicity and apoptosis of the Barbatimão extract on DNA damage in human keratinocytes and dermal fibroblast and identified genoprotective effect on cells by decreasing the levels of DNA oxidation and reactive oxygen species (ROS) levels (Pellenz et al., 2018).

4.4 Other Applications of *Stryphnodendron adstringens*

The effects and properties of the of *Stryphnodendron adstringens* and extract of the beach have been tested in other applications in the health area, as its effect in conditions clinics has been highlighted. In a research, investigated the effect anti-inflammatory of Barbatimão and other species on the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) as well as their anti-arthritis activity in mice found relationship with a decrease of leukocyte migration into the inflammatory site (Henriques et al., 2016). The antinociceptive property of the crude extract and fractions of *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville (Barbatimão) was also investigated with experimental models of pain initiation being demonstrated that exists an antinociceptive outcome (Melo et al., 2007). In diabetic rats, researchers investigated the healing action of the crude extract of *Stryphnodendron adstringens* concluded that cell migration and proliferation of keratinocytes at the beginning of the treatment in addition to stimulating the replacement of type III collagen (Pinto et al., 2015).

5. Conclusion

From this perspective, introducing translational research using *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) is optimizing patient care and developing preventive measures, stopping the progression of the most invasive and painful pathologies and procedures and reducing them of public spending. In this research, we showed the potential antimicrobial, antiparasitic, antifungal, antiviral, healing, antioxidant, anticancer and antinociceptive. The findings encourage the use of *Stryphnodendron adstringens* in traditional medication to treat and management to different conditions clinics.

Suggestion

This study may suggest the application and use of the *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão) in several thematic areas and which is widely used in clinical trials to verify its viability and effectiveness on the treatment of cancer and neurodegenerative diseases, through clinical trials.

References

- Almeida, A. C., Andrade, V. A., Fonseca, F. S. A., Macêdo, A. A., Santos, R. L., Colen, K. G. F., Marcelo, N. A. (2017). Acute and chronic toxicity and antimicrobial activity of the extract of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(8), 840-846. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017000800010>
- Baldívia, D. da S., Leite, D. F., de Castro, D. T. H., Campos, J. F., Dos Santos, U. P., Paredes-Gamero, E. J., Dos Santos, E. L. (2018). Evaluation of in vitro antioxidant and anticancer properties of the aqueous extract from the stem bark of *stryphnodendron adstringens*. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms19082432>
- Chaves, D. A., Lemes, S. R., Araujo, L. A., Sousa, M. A. M., Freitas, G. B., Lino-Junior, R. S., ... Melo-Reis, P. R. (2016). Avaliação da atividade angiogênica da solução aquosa do barbatimão (*stryphnodendron adstringens*). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 18(2), 524–530. https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_093
- Coelho, J. M., Antonioli, A. B., Nunes e Silva, D., Carvalho, T. M. M. B., Pontes, E. R. J. C., & Odashiro, A. N. (2010). O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgições*, 37(1), 045–051. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912010000100010>
- da Cruz, L. G. I., Moraes, G. de A., Nogueira, R. F., Morandim-Giannetti, A. de A., & Bersanetti, P. A. (2018). DSC characterization of rabbit corneas treated with *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville extracts. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 131(1), 621–625. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6096-8>

- De Santana, B. F., Voeks, R. A., & Funch, L. S. (2016). Ethnomedicinal survey of a maroon community in Brazil's Atlantic tropical forest. *Journal of Ethnopharmacology*, 181, 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.014>
- Felipe, A. M. M., Rincão, V. P., Benati, F. J., Linhares, R. E. C., Galina, K. J., de Toledo, C. E. M., ... Nozawa, C. (2006). Antiviral Effect of *Guazuma ulmifolia* and *Stryphnodendron adstringens* on Poliovirus and Bovine Herpesvirus. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 29(6), 1092–1095. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1092>
- Filho, P. R. do S., Ferreira, L. A., & Gouvêa, C. M. C. P. (2011). Protective action against chemical-induced genotoxicity and free radical scavenging activities of *stryphnodendron adstringens* ("barbatimão") leaf extracts. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 21(6), 1000–1005. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000176>
- Freitas, A. L. D., Kaplum, V., Rossi, D. C. P., da Silva, L. B. R., Melhem, M. de S. C., Tabora, C. P., ... Ishida, K. (2018). Proanthocyanidin polymeric tannins from *Stryphnodendron adstringens* are effective against *Candida* spp. isolates and for vaginal candidiasis treatment. *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.008>
- Goes, V. N., Palmeira, J. T., Moura, A. B. R., Andrade, M. A., Cavalcanti, R. B. de M. S., Gomes, L. L., Alves, M. A. S. G. (2020). Potencial fitoterápico do *Chenopodium Ambrosioides* L. na Odontologia. *Research, Society and Development*, 9(7), e818974983. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4983>
- Henriques, B. O., Corrêa, O., Azevedo, E. P. C., Pádua, R. M., Oliveira, V. L. S. de, Oliveira, T. H. C., Braga, F. C. (2016). In Vitro TNF- α Inhibitory Activity of Brazilian Plants and Anti-Inflammatory Effect of *Stryphnodendron adstringens* in an Acute Arthritis Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2016/9872598>
- Hemandes, L., da Silva Pereira, L. M., Palazzo, F., & de Mello, J. C. P. (2010). Wound-healing evaluation of ointment from *stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(3), 431–436. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000300005>
- Higgins, J. P. T., López-López, J. A., Becker, B. J., Davies, S. R., Dawson, S., Grimshaw, J. M., ... Caldwell, D. M. (2019). Synthesising quantitative evidence in systematic reviews of complex health interventions. *BMJ Global Health*, 4(Suppl 1), e000858. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000858>
- Ishida, K., Rozental, S., de Mello, J. C. P., & Nakamura, C. V. (2009). Activity of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on *Cryptococcus neoformans*: Effects on growth, capsule size and pigmentation. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8, 29. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-29>
- Kaplum, V., Ramos, A. C., Consolaro, M. E. L., Fernandez, M. A., Ueda-Nakamura, T., Dias-Filho, B. P., Nakamura, C. V. (2018). Proanthocyanidin polymer-rich fraction of *Stryphnodendron adstringens* promotes in vitro and in vivo cancer cell death via oxidative stress. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUL), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00694>
- Melo, J. O. de, Endo, T. H., Bersani-Amado, L. E., Svidzinski, A. E., Baroni, S., Mello, J. C. P. de, & Bersani-Amado, C. A. (2007). Effect of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) bark on animal models of nociception. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(3). <https://doi.org/10.1590/s1516-93322007000300015>
- Ministério da Saúde. (2006). Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos - Série B: Textos Básicos de Saúde. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf
- Moraes, J. S., Santos, D. L., Fecury, A. A., Dendasck, C. V., Dias, C. A. G. de M., Pinheiro, M. da C. N., Oliveira, E. de. (2020). O uso da planta *Cissus Verticillata* (Insulina) no tratamento do Diabetes Mellitus, em uma comunidade costeira do Pará, Amazônia, Brasil. *Research, Society and Development*, 9(7), e443974273. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4273>
- Pellenz, N. L., Barbisan, F., Azzolin, V. F., Duarte, T., Bolignon, A., Mastella, M. H., ... Duarte, M. M. M. F. (2018). Analysis of In Vitro Cyto- and Genotoxicity of Barbatimão Extract on Human Keratinocytes and Fibroblasts. *BioMed Research International*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/1942451>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. In *Ed. UAB / NTE / UFSM*. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Pereira, E. M. R., Gomes, R. T., Freire, N. R., Aguiar, E. G., Brandão, M. D. G. L., & Santos, V. R. (2011). In vitro antimicrobial activity of Brazilian medicinal plant extracts against pathogenic microorganisms of interest to dentistry. *Planta Medica*, 77(4), 401–404. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250354>
- Pinho, L. (2012). Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoolicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira, barbatimão, erva baleeira e do farelo da casca de pequi. *Ciência Rural*, 42(2), 326–331.
- Pinto, S. C. G., Bueno, F. G., Panizzon, G. P., Moraes, G., Dos Santos, P. V. P., Baesso, M. L., De Mello, J. C. P. (2015). *Stryphnodendron adstringens*: Clarifying Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Planta Medica*, 81(12–13), 1090–1096. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546209>
- Ribeiro, L. H. L., & Ribeiro, L. H. L. (2019). Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24(5), 1733–1742. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.15842017>
- Ribeiro, T. G., Nascimento, A. M., Henriques, B. O., Chávez-Fumagalli, M. A., Franca, J. R., Duarte, M. C., Castilho, R. O. (2015). Antileishmanial activity of standardized fractions of *Stryphnodendron obovatum* (Barbatimão) extract and constituent compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 238–242. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.047>
- Ricardo, I. M., & Brandão, M. G. L. (2018). *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1552-0_39
- Sabino, A. P. L., Eustáquio, L. M. S., Miranda, A. C. F., Biojone, C., Mariosa, T. N., & Gouvêa, C. M. C. P. (2017). *Stryphnodendron adstringens* ("Barbatimão") Leaf Fraction: Chemical Characterization, Antioxidant Activity, and Cytotoxicity Towards Human Breast Cancer Cell Lines. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 184(4), 1375–1389. <https://doi.org/10.1007/s12010-017-2632-z>
- Santos, R. O., Silva, I. N. de F., Costa, A. J. da, Sales, G. B., Alencar, J. B. de, Rodrigues Neto, S. da C., Oliveira Filho, A. A. de. (2020). Uso da *Salvia*

Research, Society and Development, v. 10, n. 1, e3010111350, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11350>

officinalis como agente fitoterápico no controle da Diabetes Mellitus. *Research, Society and Development*, 9(9), e267996930. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.6930>

Souza, T. M., Moreira, R. R. D., Pietro, R. C. L. R., & Isaac, V. L. B. (2007). Avaliação da atividade anti-séptica de extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* Coville.pdf. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(1), 71–75. <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v17n1/a15v17n1.pdf>

Vilar, J. B., D'Oliveira, M. I. P., Santos, S. da C., & Chen, L. C. (2010). Cytotoxic and genotoxic investigation on barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, 1910] extract. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(4), 687–694. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000400010>

5.3 Artigo de prospecção publicado na revista *Cadernos de prospecção - GEINTEC - B2 2237-0722*

<http://dx.doi.org/10.9771/cp.v12n2p450>

Prospecção Tecnológica sobre a Utilização do *Stryphnodendron Adstringens (Mart.) Coville* (Barbatimão)

Technological Prospecction on the Use of Stryphnodendron Adstringens (Mart.) Coville (Barbatimão)

Cristiane Araujo Nascimento¹

Tatiane Luciano Ballian¹

Denise Macêdo Silva¹

Renan Macêdo Silva¹

Karol Fireman Farias¹

Guilherme Benjamin Brandão Pitta¹

¹Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil

Resumo

O *Stryphnodendron adstringens (MART.) Coville* é uma planta medicinal, popularmente conhecida como barbatimão e amplamente valorizada por suas propriedades medicinais devido à alta quantidade de taninos, assim como, de outros constituintes químicos. O presente trabalho teve por objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre a utilização do *Stryphnodendron adstringens (MART.) Coville* (barbatimão). As buscas de patentes foram realizadas nos bancos de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO). Foram analisadas 18 patentes, das quais 88,8% eram pertencentes à seção A Classificação Internacional de Patentes (IPC), referente às necessidades humanas. Os anos de 2003, 2006 e 2010 apresentaram o maior número de registros. O Brasil revelou-se como o maior detentor de depósitos de patentes com 94,45% dos documentos. A partir do mapeamento tecnológico realizado neste estudo, foi possível observar que a presente espécie se apresenta como um favorável seguimento de mercado, principalmente, do ponto de vista farmacológico.

Palavras-chave: *Stryphnodendron adstringens (MART.) Coville*. Barbatimão. Prospecção tecnológica.

Abstract

Stryphnodendron adstringens (MART.) Coville is a medicinal plant, popularly known as barbatimão and widely valued for its medicinal properties due to the high amount of tannins as well as other chemical constituents. The present work aimed to carry out a technological prospecction on the use of *Stryphnodendron adstringens (MART.) Coville* (barbatimão). The patent searches were carried out in the INPI, EPO, USPTO and WIPO databases. A total of 18 patents were analyzed, of which 88.8% belonged to Section A (IPC), referring to human needs. The years 2003, 2006 and 2010 presented the highest number of registrations. Brazil presented itself as the largest holder of patent deposits with 94.45% of the documents. From the technological mapping carried out in this study, it was possible to observe that the present species presents itself as a favorable market follow-up, mainly from the pharmacological point of view.

Keywords: *Stryphnodendron adstringens (MART.) Coville*. Barbatimão. Technological prospecction.

Área tecnológica: Inovação e desenvolvimento. Tecnologia. Inovação em saúde.



Direito autoral e licença de uso: Este artigo está licenciado sob uma Licença Creative Commons. Com essa licença você pode compartilhar, adaptar, para qualquer fim, desde que atribua a autoria da obra, forneça um link para a licença, e indique se foram feitas alterações.

Artigo recebido em: 08/07/2018
Revisado em: 14/07/2018
Aprovado em: 06/09/2018

1 Introdução

O *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville é uma planta medicinal, popularmente conhecida como barbatimão, barba-de-timão, chorãozinho-roxo, casca da virgindade ou casca-da-mocidade, típica do cerrado e distribuída na maioria do território brasileiro (BORGES FILHO; FELFILI, 2003; TAKARNIA; DOBEREINER; PEIXOTO, 2000; LORENZI; MATOS, 2008). Sua alta concentração de taninos e de outros componentes químicos, como, alcaloides, inibidores de proteases (como a tripsina), flavonoides e esteroides são responsáveis por promover a essa espécie propriedades únicas para aplicação na área medicinal (MACEDO *et al.*, 2007).

Considerando-se que os taninos são o principal componente do barbatimão, cuja concentração pode variar de 20 a 50%, cujo tipo mais presente é os taninos condensados, que contêm unidades de prodelfinidina, podendo ser galocatequina e/ou epigalocatequina (LOPES *et al.*, 2005; LIMA *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2009). Sua habilidade para formar complexos insolúveis em água com proteínas proporciona atividades biológicas como efeito adstringente, cicatrizante, antifúngico, anti-inflamatório, antimicótico e antisséptico, tornando-se assim, uma substância extremamente atrativa para a indústria farmacêutica e o uso popular (SANTOS *et al.*, 2002; MELLO; PETEREIT; NAHRSTEDT, 1996).

Na prática de saúde, o barbatimão tem algumas de suas ações comprovadas por meio do uso popular, como a melhora de corrimentos vaginais, hemorragias e infecções uterinas, feridas cutâneas, inflamações de garganta, entre outros (SANTOS; SEBASTIANI, 2011; BRANDÃO *et al.*, 2009). Nessa perspectiva, pesquisas vêm sendo desenvolvidas com abordagem clínica, química e biofarmacêutica, a fim de comprovar sua ação farmacológica por meio de evidências científicas, além de avaliar efeitos como a toxicidade (FERREIRA; SILVA, 2013). Dessa forma, o barbatimão apresenta-se como uma planta com propriedades de caráter inovador, com alto valor comercial e medicinal, além de apresentar um grande número de aplicações (BORGES FILHO; FELFILI, 2003).

Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre a utilização do *Stryphnodendron adstringens*. (MART.) Coville (barbatimão) por meio da análise sistemática de patentes e elaboração de um panorama geral no mundo sobre a temática.

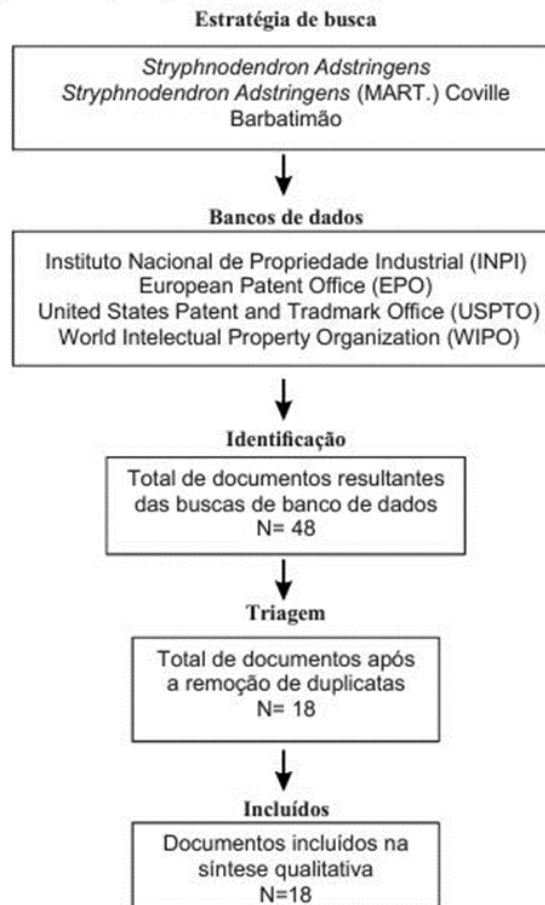
2 Metodologia

Esta prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados nos bancos de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO) (Figura 1). A pesquisa processou-se mediante o levantamento e análise de documentos de patentes, com abordagem quantitativa e exploratória. Foram utilizados os termos de busca: *Stryphnodendron Adstringens*, *Stryphnodendron Adstringens* (MART.) Coville e barbatimão, considerando todos os documentos que apresentaram esses termos no título e resumo. As variáveis foram escolhidas de acordo com a disponibilidade dos dados, das quais foram analisadas: Classificação Internacional de Patentes (IPC), país, ano de publicação, inventores, depositantes e procurador.

Cristiane Araujo Nascimento, Tatiane Luciano Ballian, Denise Macêdo Silva, Renan Macêdo Silva, Karol Fireman Farias, Guilherme Benjamin Brandão Pitta

Os dados foram tabulados e organizados nos *softwares* Microsoft Excel 2010 e Microsoft Word 2010. Para a construção de gráficos e figuras empregou-se o CmapTools *version* 5.00 e Microsoft Excel 2010.

Figura 1 – Metodologia utilizada para pesquisa e seleção de patentes em base de dados



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

3 Resultados e Discussão

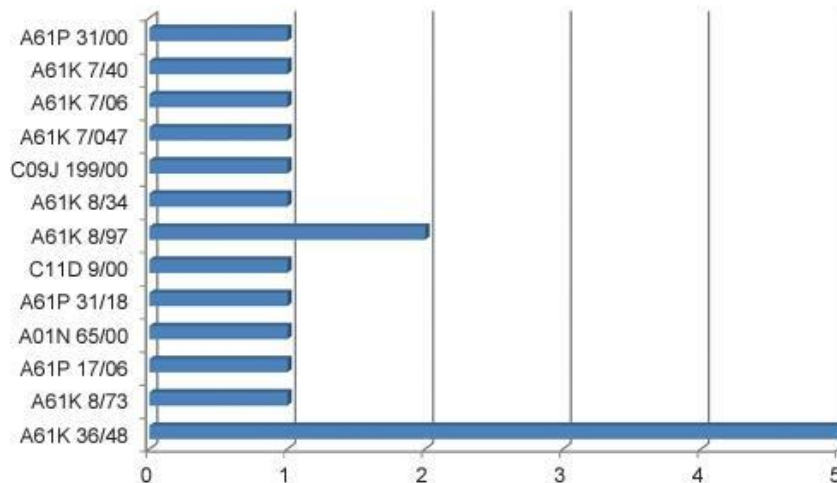
Foram encontradas 48 patentes referentes ao uso do *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville, dessas, 29 foram removidas por tratar-se de duplicatas, restando 18 documentos para análise detalhada. Os resultados do número de patentes encontrado nos bancos de dados consultados estão apresentados na Tabela 1. Destacando-se o banco de dados do INPI e WIPO com 25 e 22 resultados, respectivamente. O número semelhante de registros em ambas as bases, demonstra a preocupação dos autores em fazer o depósito em mais de uma base, a fim de melhor proteger sua invenção.

Tabela 1 – Número de patentes depositadas nas bases de dados INPI, WIPO, EPO e USPTO de acordo com os termos de busca

TERMO DE BUSCA	BASE DE DADOS			
	INPI	WIPO	EPO	USPTO
<i>Stryphnodendron Adstringens</i>	09	08	0	01
<i>Stryphnodendron Adstringens</i> . (MART.) Coville	01	02	0	0
Barbatimão	15	12	0	0

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

No presente estudo a IPC teve maior concentração de número de depósitos na seção A (Necessidades humanas) com 16 patentes, seguido da subseção A61 (Ciência médica ou veterinária; higiene) com 10 resultados. O código A61K referente a Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas esteve presente em sete das patentes identificadas. Os códigos completos mais frequentes foram A61K 36/48 (n=5) relacionadas a Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados do *Fabaceae* ou *Leguminosae* (família da ervilha e do legume); *Caesalpiniaceae*; *Mimosaceae*; *Papilionaceae*, e A61K 8/97 (n=2) referente a Cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal derivados de algas, líquens, fungos ou plantas. Em relação à seção C (Química; Metalurgia) foram encontradas duas patentes pertencentes as subseções C11D 9/00 relacionada a composições de detergentes baseados essencialmente em saponáceos e C09J 199/00 referente a adesivos à base de compostos macromoleculares naturais ou de seus derivados (Figura 2).

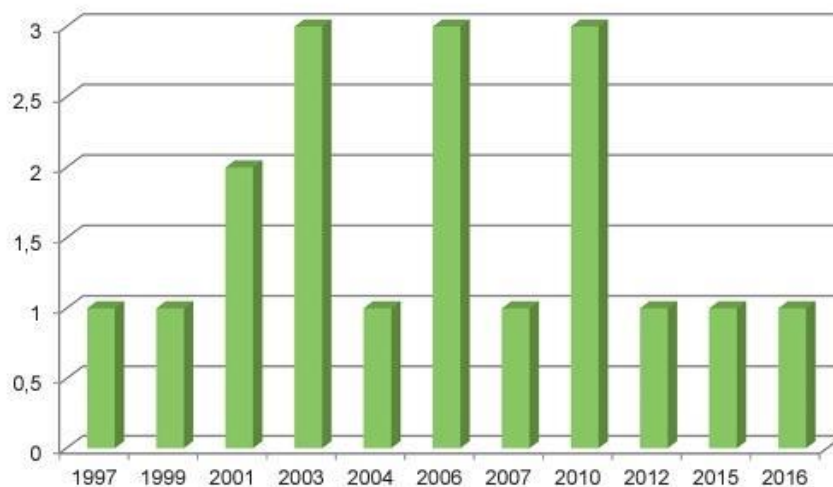
Figura 2 – Número de patentes depositadas nas bases de dados INPI, WIPO, EPO e USPTO de acordo com os termos de busca

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Cristiane Araujo Nascimento, Tatiane Luciano Ballian, Denise Macêdo Silva, Renan Macêdo Silva, Karol Fireman Farias, Guilherme Benjamin Brandão Pitta

Ao analisar a evolução anual dos depósitos de patentes, constatou-se que o primeiro registro de depósito de patente referente ao uso da espécie *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville ocorreu em 1997, no estado brasileiro de São Paulo. A patente tratava de elementos terapêuticos e processo para tratamento de psoríase e suas lesões. O maior número de depósitos ocorreu nos anos de 2003, 2006 e 2010, com três registros em cada ano. O último depósito de patente registrado ocorreu em 2016 (Figura 3).

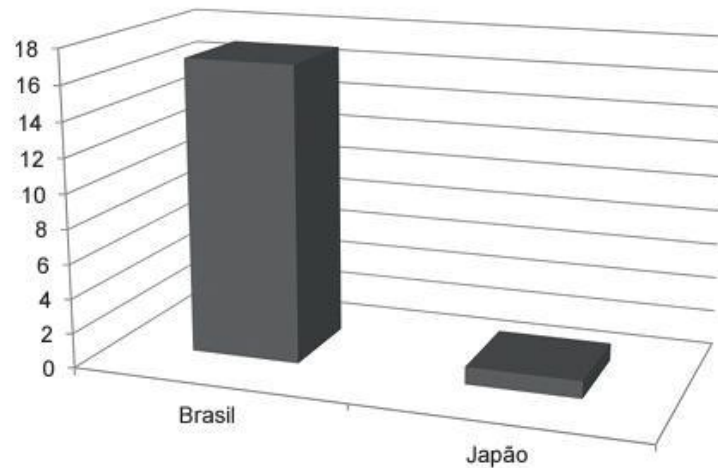
Figura 3 – Distribuição das patentes de acordo com o ano de depósito



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Ao observar os resultados de acordo com o país de depósito das patentes, constatou-se que o Brasil é detentor de 94,45% (n=17) dos documentos de patentes e o Japão é responsável por 5,55% (n=1) dos depósitos (Figura 3). Dessa forma, pode-se afirmar o grande interesse em pesquisa e produção de produtos, principalmente, farmacêuticos à base da espécie *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville (barbatimão) no Brasil, comparado a outros países.

Tais resultados estão de acordo com a literatura, onde é evidenciada a grande diversidade de espécies vegetais com propriedades medicinais e a busca por novas alternativas de tratamento através dessas plantas no Brasil (SILVA; MARINI; MELO, 2015). O fortalecimento do uso de plantas medicinais no Brasil se deu, principalmente, por meio da criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, ambas criadas no ano de 2006. Em 2009, foi publicada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), onde estão descritas diferentes plantas medicinais, inclusive o barbatimão, tal fato fortaleceu ainda mais o uso dessa planta (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

Figura 4 – Número de depósitos de patentes de acordo com o país

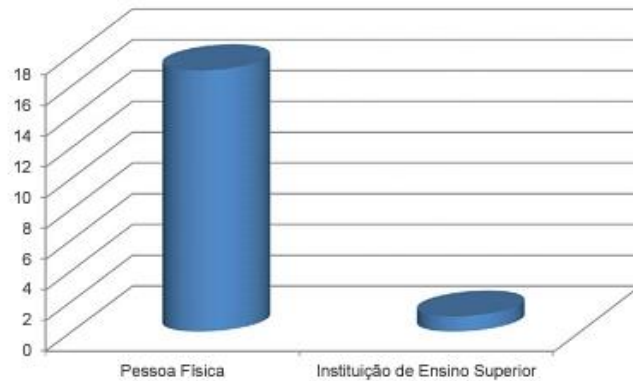
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Em relação ao número de depósitos de patentes realizado por cada inventor, todos obtiveram a mesma quantidade de documentos depositados. O maior número de inventores de patentes foram pessoas físicas ($n=17$), seguido de apenas uma instituição de ensino superior ($n=1$) (Figura 4). Porém, ao analisar a frequência em que estes inventores apareceram em cada banco de dados com a mesma invenção, destacaram-se os inventores Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto e colaboradores, cuja patente de invenção intitulada “Composição Farmacêutica para Tratamento de Infecções HPV utilizando Extratos de Barbatimão” foi a mais frequente durante as buscas, aparecendo 12 vezes.

A patente aborda o uso do barbatimão na forma de pomada no tratamento de infecções causadas pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). Em 2010, foi depositada no INPI, e então, no ano de 2013 foi concedida pelo instituto americano The United States Patent and Trademark Office (US 9.023.405), cujo depósito internacional foi realizado via PCT. A pomada ainda não pode ser comercializada devido à necessidade de estudos clínicos e aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em contrapartida, a pomada Fitoscar, pertencente à empresa Apsen Farmacêutica S/A (CNPJ 62.462.015/000129) foi registrada na ANVISA e é indicada como agente cicatrizante em diferentes tipos de lesões.

Cristiane Araujo Nascimento, Tatiane Luciano Ballian, Denise Macêdo Silva, Renan Macêdo Silva, Karol Fireman Farias, Guilherme Benjamin Brandão Pitta

Figura 5 – Número de depósitos de patentes de acordo com o tipo de inventor

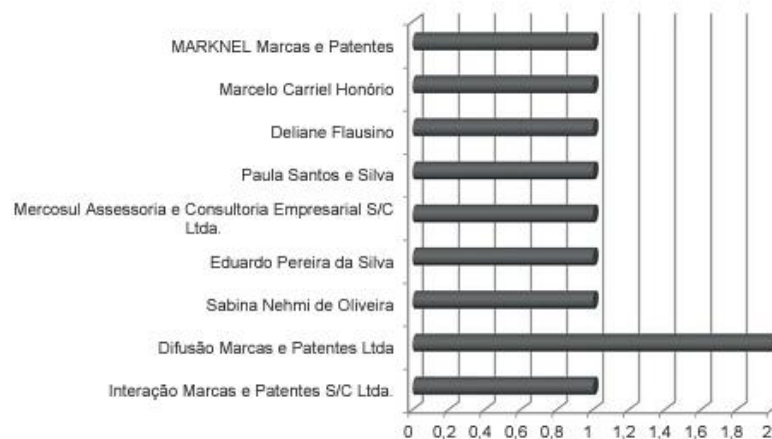


Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Os depósitos de patentes foram realizados em maioria pelos próprios inventores, exceto em um dos depósitos, o qual foi realizado por uma Instituição de Ensino Superior (IES). Durante o levantamento dos dados, 55,5% (n=10) dos depositantes vincularam procuradores as suas invenções, estando em igual quantidade procuradores na qualidade de empresas de marcas e patentes (n=5) e pessoas físicas (n=5). A empresa “Difusão Marcas e Patentes Ltda” consta como procuradora de duas patentes, os demais aparecem como procuradores de uma única patente (Figura 6).

A vinculação de procuradores vem se tornando frequente, especialmente, em casos cujo inventor possui mais de um pedido de patente. Assim, o procurador responsabilizasse por prazos e trâmites legais de cada depósito realizado, podendo ser um procurador na forma de pessoa física, geralmente, um advogado, ou procurador na forma de pessoa jurídica que são empresas especializadas nesse segmento. Alguns inventores não fazem uso desse serviço, a fim de baratear o processo de registro de marcas e patentes (BOCCHINO *et al.*, 2010).

Figura 6 – Distribuição dos procuradores das patentes



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

4 Considerações Finais

O mapeamento tecnológico realizado neste estudo evidenciou que a espécie *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville (barbatimão) apresenta-se como um favorável seguimento de mercado, principalmente, do ponto de vista farmacológico. O Brasil vem se destacando no desenvolvimento de patentes sobre o barbatimão, configurando-se como o país com o maior número de depósitos, demonstrando assim, interesse na proteção de novos produtos desenvolvidos a base dessa planta medicinal, especialmente, por parte dos inventores e depositantes na forma de pessoa física, que representaram a maioria em ambos os casos.

A análise de perspectivas tecnológicas sobre o *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville é fundamental para auxiliar na tomada de decisão e fortalecimento da competitividade de mercado. Salientando-se a importância do uso sustentável dessa planta medicinal, visto que, o barbatimão pode ser uma espécie ameaçada de extinção. Portanto, o barbatimão apresenta grande potencial de contribuição para o desenvolvimento da indústria nacional, desde que a biodiversidade seja preservada.

Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia (PPGB/RENORBIO) o apoio durante o desenvolvimento deste estudo.

Referências

- BOCCHINO, L. O. *et al.* **Propriedade Intelectual conceitos e procedimentos**. Brasília, DF: Advocacia-Geral da União, 2010. 316 p.
- BORGES FILHO, H. C.; FELFILI, J. M. Avaliação dos níveis de extrativismo da casca de barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] no Distrito Federal, Brasil. **Revista Árvore**, Viçosa, MG, v. 27, n. 5, p. 735–745, 2003.
- BRANDÃO, M. G. L. *et al.* Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 19, n. 2, p. 478–487, 2009.
- ESPACENET. **Acesso gratuito a mais de 100 milhões de documentos de patentes**. European Patent Office. [Base de dados – Internet]. 2018. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/>>. Acesso em: 13 maio 2018.
- FERREIRA, E. C.; SILVA, J. L. L. As propriedades medicinais e bioquímicas da planta *Stryphnodendron Adstringens* barbatimão. **Biológicas & Saúde**, [S.l.], v. 3, n. 11, dez. 2013.
- FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 381–400, 2014.

Cristiane Araujo Nascimento, Tatiane Luciano Ballian, Denise Macêdo Silva, Renan Macêdo Silva, Karol Fireman Farias, Guilherme Benjamin Brandão Pitta

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). [Base de dados – Internet]. 2018. Disponível em: <<https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchAvancado.jsp>>. Acesso em: 14 maio 2018.

LIMA, C. R. O. *et al.* Caracterização dos metabólitos secundários do barbatimão. In: SILVA, L. *et al.* Manual do Barbatimão. Goiânia: Kelps, 2010. cap.7, p.61-68. **Manual do Barbatimão**. Goiânia: Kelps, 2010. Cap.7, p.61–68.

LOPES, G. C. *et al.* Determinação quantitativa de taninos em três espécies de *Stryphnodendron* por cromatografia líquida de alta eficiência. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 135–143, mar. 2009.

LOPES, G. C. *et al.* Influence of extracts of *Stryphnodendron polyphyllum* Mart. And *Stryphnodendron obovatum* Benth on the cicatrisation of cutaneous wounds in rats. **Journal Ethnopharmacol.** [S.l.], v. 99, p. 265–272, 2005.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil – Nativas e Exóticas**. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008.

MACEDO, F. M. *et al.* Triagem Fitoquímica do Barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville]. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 5, supl. 2, p. 1166–1168, jul. 2007.

MELLO, J. C. P.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Prorobinetinidins from *Stryphnodendron adstringens*. **Phytochemistry**, Oxford, v. 42, n. 3, p. 857–862, jun. 1996.

SANTOS, S. C. *et al.* Tannin composition of barbatimão species. **Fitoterapia**, Amsterdam, v. 73, p. 292–299, 2002.

SANTOS, P. V.; SEBASTIANI, R. Plantas medicinais utilizadas por uma comunidade universitária no Município de São Paulo. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 11–15, 2011.

SILVA, M. D. P.; MARINI, F. S.; MELO, R. S. Levantamento de plantas medicinais cultivadas no município de Solânea, agreste paraibano: reconhecimento e valorização do saber tradicional. **Revista Brasileira de Plantas Medicinas**, Campinas, v. 17, n. 4, supl. II, p. 881–890, 2015.

TAKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas Tóxicas do Brasil**, Rio de Janeiro: Editora Helianthus, 2000.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE'S (USPTO). [Base de dados – Internet]. 2018. Disponível em: <<http://patft.uspto.gov/netahtml/PTO/search-bool.html>>. Acesso em: 14 maio 2018.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO). [Base de dados – Internet]. 2018. Disponível em: <<https://patentscope.wipo.int/search/pt/advancedSearch.jsf>>. Acesso em: 14 maio 2018.

5.4 Patente depositada



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2020 003257 7

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 17/02/2020 às 09:58, Petição 870200022602

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR

Resumo: A presente patente refere-se a um dispositivo com cobertura ginecológica de uso interno à base de extrato alcoólico de Stryphnodendron adstringens enriquecido com a tecnologia da adição das nanopartículas de prata. Invento este, que tem como solução técnica um tratamento ginecológico, eficaz, seguro e de baixo custo, útil na terapêutica de lesões pré cancerígenas do colo uterino e canal vaginal, e infecções vaginais em geral, preferencialmente por HPV. Consequentemente a introdução desse invento como forma de tratamento irá reduzir o risco de infecção do sistema geniturinário e a evolução de lesões pré cancerígenas para o câncer, tornando-se uma solução inovadora e comercial na área de tecnologias da saúde e acessível a todas as mulheres.

Figura a publicar: 1

**RELATÓRIO DESCRITIVO DA PATENTE DE INVENÇÃO PARA
“DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO
DE STRYPHNODEDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM
NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ
CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL
FEMININO INFERIOR”**

[001] A presente invenção compreende uma combinação entre um dispositivo ginecológico e uma cobertura a base de extrato alcoólico do *Stryphnodendron adstringens* enriquecido com nanopartículas de prata em formato de bastão cilíndrico e esférico, cuja cobertura é ondulada e envolve toda a circunferência do dispositivo, tornando-se inovador e inédito no tratamento de lesões precursoras do câncer e infecções do trato genital feminino inferior.

PROBLEMA QUE A INVENÇÃO SE PROPÕE A RESOLVER

[002] A Patente de Invenção refere-se a um DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNODEDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR que auxilia no tratamento de lesões pré cancerígenas no colo uterino e nas paredes vaginais, bem como as infecções vaginais, incluindo as por HPV. A solução técnica compreende o desenvolvimento de um dispositivo para realização de tratamento ginecológico interno, eficaz, seguro e de baixo custo para lesões pré cancerígenas no colo uterino, paredes vaginais e infecções vaginais que consequentemente reduz o risco de infecção do sistema geniturinário e evolução dessas lesões pré cancerígenas, otimizando a atenção à saúde em relação a saúde da mulher. O instrumento é inovador no âmbito ginecológico com um amplo design anatômico funcional que se encaixa perfeitamente no colo do útero e todo o canal vaginal.

CAMPO DE ATUAÇÃO

[003] A Patente de Invenção "DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNODEDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR" pretende atuar no campo das necessidades médicas, inovando em tecnologias na produção de curativos para tratamentos de lesões pré cancerígenas e infecções do trato genital inferior na atenção à saúde da mulher.

ESTADO DA TÉCNICA

[004] Este dispositivo inovador com cobertura ginecológica a base do extrato do fitoterápico Stryphnodendron adstringens e enriquecida com nanopartículas de prata, devido seu formato, permite ampla superfície de contato com a mucosa do canal vaginal e do colo uterino. Essa planta medicinal, conhecida popularmente por barbatimão, faz parte da Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse do SUS - RENISUS (BRASIL. Ministério da Saúde. RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. DAF/SCTIE/MS - RENISUS - fev/2009. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>>. Acesso: em 20 mar. 2019) tendo como finalidade o tratamento de lesões e infecções do canal vaginal e colo uterino de forma menos invasiva que os tratamentos existentes que compreendem a cauterização com ácidos e a retirada de parte ou total do colo de útero. A tecnologia do dispositivo ginecológico desta patente, com a ação do extrato de Stryphnodendron adstringens, além de apresentar baixo custo e com um alto potencial de cura, inova por ser enriquecido com nanopartículas de prata. Essa composição possui ação antibacteriana, antiviral e antifúngica, tornando o dispositivo mais eficiente para o tratamento, não somente, de lesões pré-cancerígenas, como também, nas infecções do trato vaginal, especialmente nas infecções do Papilomavírus humano (HPV) (KAPLUM, V. et al.

3/15

Proanthocyanidin polymer-rich fraction of *Stryphnodendron adstringens* promotes *in vitro* and *in vivo* cancer cell death via oxidative stress. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, n. JUL, p. 1–18, 2018), que se caracteriza como o principal fator de risco para o câncer de colo.

[005] O extrato da planta *Stryphnodendron adstringens* é rico em taninos, uma substância que possui um alto poder de cicatrização, além de possuir propriedades antiinflamatória, antifúngica, antiviral, antiprotozoaria, antibacteriana, antioxidante, cicatrizante e anticancerígena, o que a torna um forte candidato no combate ao processo inflamatório e infeccioso, bem como na susceptibilidade para o desenvolvimento de lesões pregressas ao câncer cervical, onde neste caso as nanopartículas de prata adicionadas à formulação tem função de potencializar estas referidas atividades biológicas. O *Stryphnodendron adstringens* é rico proantocianidina que promove a morte de células cancerígenas por estresse oxidativo *in vitro* e *in vivo* (Kaplum, V., Ramos, A. C., Consolaro, M., Fernandez, M. A., Ueda-Nakamura, T., Dias-Filho, B. P., Silva, S. O., de Mello, J., & Nakamura, C. V. (2018). Proanthocyanidin Polymer-Rich Fraction of *Stryphnodendron adstringens* Promotes *in Vitro* and *in Vivo* Cancer Cell Death via Oxidative Stress. *Frontiers in pharmacology*, 9,694. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00694>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037718/>). O uso de nanopartículas de prata vem sendo destacado na literatura por promover o significativo aumento na indução da apoptose e diminuição dos níveis de fator de necrose tumoral alfa e Interleucina-8, assim como aumento de Interleucina-4, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de queratinócitos e níveis de fator de crescimento de queratinócitos tipo 2 (KAPLUM, V. et. al. Proanthocyanidin Polymer-Rich Fraction of *Stryphnodendron adstringens* Promotes *in Vitro* and *in Vivo* Cancer Cell Death via Oxidative Stress. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 694, 2018; FREITAS, ALD, et al. Proanthocyanidin polymeric tannins from *Stryphnodendron adstringens* are effective against *Candida* spp. isolates and for

vaginal candidiasis treatment. *J Ethnopharmacol.* 24; 216:184-190, 2018; HENRIQUES, B. O., CORRÊA, O., AZEVEDO, E. P., PÁDUA, R. M., OLIVEIRA, V. L., OLIVEIRA, T. H., BOFF, D., DIAS, A. C., SOUZA, D. G., AMARAL, F. A., TEIXEIRA, M. M., CASTILHO, R. O., BRAGA, F. C. In Vitro TNF- α Inhibitory Activity of Brazilian Plants and Anti-Inflammatory Effect of *Stryphnodendron adstringens* in an Acute Arthritis Model. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, vol. 2016, Article ID 9872598, 15 pages, 2016; ROCHA, Diego Pessoa et al . Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Química Nova*, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011; NADWORNÝ, P.L. Biological activity of nanostructured silver. University of Alberta, 2010; NADWORNÝ, P.L., SHRUM, J., CHRISTENSEN, N., MCCAFFREY, W.C., BURRELL, R.E. Antimicrobial activity of nanocrystalline silver: the role of grain boundary atoms. In: Sixth Alberta BME Conference, October 21–23, p. 2, 2005).

[006] No estado anterior da técnica, citamos a seguir os documentos de patentes de invenção e de pedidos de patentes publicadas em anos anteriores realizando as devidas comparações com o invento proposto, DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR:

[007] O documento RU2440817 (C1), intitulado Method of treating bacterial vaginosis, refere-se à criação de uma terapia para tratar pacientes com vaginose bacteriana, com base em componentes minerais naturais, com o auxílio de um aplicador local, absorvente íntimo. Patente está que poderia abranger outras doenças do trato genital inferior feminino e apesar dos benefícios expostos, a invenção ainda traz resultados escassos no que se confere a resolubilidade de problemas mais invasivos como lesões precursoras de câncer. Ao contrário, a

5/15

atual invenção é um dispositivo desenvolvido para abranger maior área de contato com a mucosa vaginal, proporcionando maior conforto e segurança, com cobertura a base de um fitoterápico inovador e também enriquecido com nanopartículas de prata, a qual se propõe tratar lesões pré-cancerígenas, associadas ao vírus HPV. O dispositivo possibilita que o tratamento seja realizado diretamente na área mais atingida, como também em regiões adjacentes da lesão, tendo uma ação curativa em toda área lesionada. A inovação do DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNO DENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR é um dispositivo com cobertura para realizar tratamento de lesões pré cancerígenas no colo uterino e nas paredes da vagina, bem como as infecções do trato genital feminino inferior com eficiência, eficácia e menor tempo de tratamento.

[008] O documento GB190400723 (A), intitulado Improvements in Medicated Tampons, consiste em um absorvente íntimo para a medicação interna do sistema uterino ou o reto, que consiste em um invólucro gelatinoso solúvel, com uma abertura, na qual é colocada em primeiro lugar uma cápsula gelatinosa menos solúvel que contém o medicamento. Neste invento o medicamento é colocado apenas no ápice do absorvente, posteriormente após o seu uso é retirado do canal vaginal por uma espécie de cordão acoplado ao dispositivo o que não aproveita todo o seu corpo, ao contrário, da presente invenção que é um DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNO DENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR, que possibilita maior área de contato tanto do colo uterino, quanto de toda a parede do canal vaginal, permitindo a distribuição da

6/15

medicação não apenas na área lesionada, como em toda área adjacente, consequentemente tratando e/ou prevenindo todo canal vaginal e colo uterino. Além disso possui um design inovador que facilita a introdução, fixação e adesão, proporcionando maior conforto e segurança. Um grande diferencial comparado com o tampão com medicamento apenas em uma pequena área do absorvente íntimo.

[009] O documento CN105407727 (A): intitulado Topical copper ion treatments in genital-rectal areas of body aborda a realização do tratamento com nanopartículas de cobre e é utilizado para tratar várias condições corporais que afetam as áreas genital e/ou retal. Embora esta invenção apresente características que podem ser consideradas úteis, a patente proposta neste pedido apresenta vantagens por abranger maior área de contato tanto do colo uterino, quanto da parede do canal vaginal apresentando um design inovador e seguro, com cobertura ondulada composta por um fitoterápico de uso ginecológico enriquecido com nano partículas de prata. O presente dispositivo permitiu a distribuição da medicação não apenas na área lesionada, como em toda área adjacente, consequentemente tratando e/ou prevenindo todo canal vaginal e colo uterino. O metal empregado, nanopartículas de prata, está presente nos protocolos de saúde mundiais apresentando assim segurança em seu uso. Além disso, nesta invenção encontra-se combinada com o S. adstringens que potencializa seus efeitos terapêuticos, sobretudo antibacterianos e antiinflamatória. Desse modo, é importante considerar a relativa toxicidade imposta pelos íons de cobre quando comparado à prata. Assim destacamos também que o DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR é único, com um design inovador e mais anatômico que permite distribuição homogênea da

7/15

composição terapêutica e abrange toda a superfície do canal vaginal e colo uterino.

[010] O documento GB190426784 (A), intitulado Improvements in Medicated Tampons or Capsules, retrata uma invenção que requer a introdução de tampões impregnados com produtos curativos durante 8 a 10 dias. Apesar desta patente apresentar características curativas, traz alguns problemas técnicos por não abordar o tratamento de lesões pré cancerígenas e nem a adição de nenhuma substância que possa potencializar as ações de seus produtos. A patente de invenção exposta como DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR, vem trazer uma revolução para o mercado por incluir um dispositivo com cobertura para proporcionar um tratamento inovador para lesões pré-cancerígenas. Além de tratar a região focal lesionada, tratará toda área do canal vaginal além de regiões adjacentes da lesão e infecções do trato genital inferior feminino.

[011] O documento GB165637 (A) intitulado, Improvements in or pertaining to medicated tampons, retrata um invólucro gelatinoso fechado em uma extremidade e contendo medicamentos dentro do dispositivo de iodo e nitrato de prata. Também apresenta no corpo um material fibroso que preenche a extremidade aberta, não apresentando desenho anatômico e não aderência total ao canal cervical. A patente descrita acima, é diferente do DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR aqui apresentada, por ter uma configuração inovadora que permite uma maior superfície de contato tanto do colo uterino quanto do

canal vaginal com cobertura inovadora composta por fitoterápico e enriquecido com nanopartículas de prata de comprovada ação cicatrizante não tóxica para o organismo, promovendo segurança terapêutica e conforto.

[012] O documento GB753294 (A) intitulado, Medicated vaginal tampons, consiste em um tampão aplicador externo que em uma extremidade coloca o medicamento e na outra extremidade há um tubo ejetor. A medicação pode compreender a forma de cápsula, como um invólucro de gelatina, aberto na sua extremidade traseira contendo medicamento em forma de pó, e o corpo do tampão é como algodão, podendo esse ser impregnado com medicamento, na estrutura do tampão. A patente DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNO DENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR tem um design inovador que se adapta ao colo uterino e ao canal vaginal, onde o corpo do dispositivo é antialérgico confeccionado com materiais que não absorve ou retém o medicamento como o algodão da patente acima citada, o que garante com mais exatidão que seu corpo foi desenvolvido para melhor dispersão do medicamento fitoterápico a fim de evitar o aumento da infecção no interior da genitália. Pois o algodão que tem um tempo limitado para ficar inserido na cavidade vaginal e comumente produz infecções. O material da patente proposta permite a distribuição da medicação uniforme e adequada dispersão, diferente do algodão que é absorvente. Além da inovação do material do dispositivo proposto, essa tecnologia traz a inovação anatômica no seu design que promove maior área de contato no colo uterino e em todo canal vaginal, o que possibilita também uma melhor distribuição da cobertura do fitoterápico enriquecida com nanopartículas de prata, não apenas na área lesionada, como na área adjacente, consequentemente tratando e/ou prevenindo todo canal vaginal e colo uterino.

[013] O documento GB190315941 (A) intitulado Improvements in Medicated Vaginal Tampons, Pessaries or Pledgets, reporta o desenvolvimento de tampões, pessários ou adesivos medicinais para a aplicação de medicamentos na vagina e no útero, na forma farmacêutica de comprimido com material absorvente fibroso adequado em um molde que pode ter forma de pires ou ter uma abertura central. O revestimento exterior dissolve-se e, devido à flexibilidade da base fibrosa, as fibras expandem e mantêm o dispositivo na posição desejada. A tecnologia proposta no DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA À BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR tem um design anatômico inovador, com formato ideal para se adaptar no canal vaginal e acoplar no colo uterino, também possui uma superfície ondulada ou rugosa com microvilosidades, objetivando a melhor aderência e contato das substâncias medicamentosas com a parede vaginal e colo uterino. A patente acima citada não descreve a utilização de extratos vegetais e nem a adição de um coadjuvante, como as nanopartículas de prata, para proporcionar o aumento da efetividade do tratamento.

[014] O documento US4286596 (A) intitulado Tampon containing a liquid medicant, consiste em um tampão com extremidade rígida com formato de cone para facilitar a inserção na cavidade vaginal e na base com uma estrutura no formato de bulbo, disposto dentro do corpo tem um recipiente com capacidade de ruptura após a introdução no canal e que possui o medicamento líquido que é expandido através das extremidades laterais que circunda a cavidade do dispositivo. A patente proposta DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA À BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E

10/15

INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR é confeccionada com material que não absorve secreções vagianas e uterina, nem retém a medicação em seu corpo interno, pois a medicação fitoterápica vem distribuída em sua superfície externa com suas ondulações e microvilosidades, que são compatíveis com toda a extensão da parede vaginal, o que facilita sua aderência e distribuição do medicamento. A forma farmacêutica do extrato utilizado nesta patente é efetiva em termos farmacocinéticos e farmacodinâmicos por conter a inovação com a adição de nanopartículas de prata no extrato do fitoterápico.

[015] O dispositivo proposto poderá ser um importante aliado na prevenção do câncer cervical. Esta patologia é o segundo tipo de câncer a nível mundial mais frequentemente notificado em regiões subdesenvolvidas. Estimou-se que só em 2018, foram 570 mil novos casos e aproximadamente 311 mil mulheres morreram desta enfermidade, sendo 85% dessas mortes ocorrendo em países com renda em torno de baixa e média. O controle do câncer do colo do útero inclui a vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV) na fase inicial da adolescência, rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerosas, diagnóstico e tratamento do câncer invasivo do colo do útero e cuidados paliativos. E nesse controle, seja preventivo ou curativo, não há a inclusão de nenhum fármaco ou fitoterápico (Organização Panamericana de Saúde. Folha informativa: HPV e câncer do colo do útero. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article &id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839). Acesso em 26 de janeiro de 2019).

[016] O tratamento existente atualmente para as lesões pré-cancerígenas seguem as recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento das lesões, opções estas, que estão estabelecidas por grau de complexidade (Brasil, Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Rio de Janeiro: INCA, 104p. 2011). Podendo ser clínico, que é o mais indicado,

11/15

porém limitado por não ter diagnóstico definitivo, pois não fornece material para estudo histopatológico; ou cirúrgico, que só é indicado quando há concordância entre citopatologia, biópsia incisional e colposcopia, e quando não houver possibilidade de tratamento por cirurgia de alta frequência (CAF). O método tradicional de tratamento químico, podofilina a 25% em solução alcoólica, é um tratamento com pequeno percentual de cura e traz muitas complicações (ex. Neurotoxicidade, fístula, ulcerações vaginais, mielotoxicidade e teratogenicidade, em grávidas). Entre os meios físicos, temos a crioterapia, laser de dióxido de carbono e eletrocauterização, que removem superficialmente o tecido com lesão. Já o tratamento cirúrgico para lesões precursoras do câncer cervical por cirurgia alta frequência (CAF) é o mais recomendado no SUS ou serviços particulares, ele permite a remoção da lesão com um controle local e obtenção de informações biológicas do tumor com seu prognóstico e promove maior vantagem diagnóstica por obter fragmento para estudo histoquímico, com diagnóstico definitivo (Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev) Falando sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2002, 59 págs). A depender dos resultados, pode ser indicado cirurgicamente a conização, onde ocorre a remoção da zona de transformação e parte do canal endocervical do colo do útero (por CAF ou por bisturi convencional ou eletrocirurgia) (BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Inca; 2011; KOSS, L.G. Cytology. Accuracy of diagnosis. Cancer, vol. 64:1, pg: 249-252, 1989).

[017] Como evidenciado acima, os tratamentos disponíveis para as lesões pré cancerígenas são invasivos, dolorosos e, em muitos casos, mutilantes; mesmo que apresentem relativa efetividade, podem ter algumas etapas suprimidas através da inserção de uma nova forma de tratamento como uma DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA À BASE DE EXTRATO DE STRYPHNODEDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM

12/15

NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR, podendo evitar as cauterizações e ou a intervenção cirúrgica, o que conseqüentemente, pouparia as pacientes desses processos traumáticos, além de possível economia de recursos financeiros por parte dos órgãos públicos (ROBERTO, NA; RIBALTA, JCL; FOCCHI, J; BARACAT, EC. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. Rev Bras Ginecol Obstet; 23:209-16, 2001).

DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM DO PROBLEMA TÉCNICO

[018] A presente invenção refere-se a um DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA À BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR em formato de bastão cilíndrico e esférico, com uma camada de superfície externa ondulada que envolve toda a circunferência do curativo, reunindo as particularidades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas do barbatimão potencializado com íons de prata.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[019] FIGURA 1: DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA COBERTURA. CADA UMA COM SUA ESPECIFICIDADE DE ADERÊNCIA.

[020] FIGURA 1.1 - VERSÃO A, APRESENTA UMA SUPERFÍCIE DE ADERÊNCIA ONDULADA.

[021] FIGURA 1.2 - VERSÃO B, APRESENTA UMA SUPERFÍCIE DE ADERÊNCIA SIMULANDO MICROVILOSIDADES;

[022] FIGURA 1.3 - VERSÃO C, APRESENTA UMA SUPERFÍCIE DE ADERÊNCIA RUGOSA.

13/15

[023] FIGURA 2 - APRESENTAÇÃO DA CAMADA INTERNA DA COBERTURA GINECOLÓGICA

[024] FIGURA 3 - DIMENSÕES DO CURATIVO.

[025] FIGURA 4 - FIO DE SEGURANÇA.

[026] FIGURA 5 - INTRODUÇÃO DA COBERTURA NO CANAL VAGINAL

[027] FIGURA 6 - ADAPTAÇÃO DA COBERTURA GINECOLÓGICA.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

[028] A Patente de Invenção proposta está sendo apresentada em três versões, como um DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA À BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR para lesões pré-cancerígenas em desenhos como dispostos em figuras neste documento. Figura 1: descrição das formas de apresentação da cobertura. Cada uma com sua especificidade de aderência: em relação a Figura 1.1 - VERSÃO A, apresenta uma superfície de aderência ondulada podendo apresentar espessura total com variação entre 0,5cm até 1cm; Figura 1.2 - VERSÃO B, apresenta uma superfície de aderência simulando microvilosidades podendo variar entre de 0,125cm a 0,25cm de espessura; Figura 1.3 - VERSÃO C, apresenta uma superfície de aderência rugosa variar entre de 0,125mm a 0,25mm de espessura. Todas com o objetivo de melhorar a aderência e a superfície de contato (40cm² a 45cm²) das substâncias com a parede vaginal e colo uterino. Na Figura 2 - APRESENTAÇÃO DA CAMADA INTERNA DA COBERTURA GINECOLÓGICA é possível observar que internamente a cobertura ginecológica se apresenta igual para as três versões, composta por uma superfície interna que serve para ancorar e sustentar a superfície externa que é a base de substâncias fitoterápicas. Nessa mesma figura também é possível observar suas extremidades, que independente das

14/15

formas de apresentações de suas versões, conta com uma extremidade superior com formato côncavo, para facilitar a introdução no canal vaginal e maleável para se ajustar ao colo uterino e uma extremidade inferior convexa para se adaptar bem ao dedo indicador ou médio, que facilita a introdução do dispositivo no canal vaginal. Na Figura 3 - Dimensões do curativo, conforme a figura, as dimensões estão especificadas da seguinte maneira, em seus diâmetros: 3.1 3,0 cm; 3.2 2,0 cm; 3.3 2,0 cm; 3.4 1,0 cm e em comprimento: 3.5 1,0 cm; 3.6 1,0 cm; 3.7 2,0 cm; 3.8 7,0 cm, 3.9 8,0 cm, 3.9 0,9 cm. Figura 4 - FIO DE SEGURANÇA, a figura mostra que a extremidade inferior da cobertura contém um fio duplo que serve para proporcionar segurança na hora da inserção no canal vaginal, envolvendo-o no dedo, além de oferecer também segurança e comodidade em sua retirada do canal vaginal. Figura 5 - INTRODUÇÃO DA COBERTURA NO CANAL VAGINAL, a figura simula a facilidade da introdução da cobertura ginecológica com a polpa digital do dedo indicador ou médio, bem como a segurança que o fio propõe em sua introdução e retirada. Figura 6 - ADAPTAÇÃO DA COBERTURA GINECOLÓGICA, a figura simula a adaptação anatômica e envolvimento da cobertura ginecológica no colo e canal vaginal.

RESULTADOS OBTIDOS

[029] Evidências sobre a aplicabilidade do barbatimão na prática clínica é reportada por estar associado com sua propriedade antiinflamatória, antifúngica, antiviral, antiprotozoaria, antibacteriana, antioxidante, cicatrizante e anticancerígena. O dispositivo aqui apresentado visa a agregação da pomada contendo 20% do extrato hidroetanólico do barbatimão a qual a concessão patentária foi fornecida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial em 04/12/2018 a qual identificou sua alta viabilidade para aplicação na regressão total das lesões dos pacientes sem recidivas (NETO, Manoel Alvaro de Freitas Lins; CAETANO, Luiz Carlos; NETO, Pedro Accioly de Sá Paixoto; SILVA Zenaldo Porfírio da. Composição farmacêutica para tratamento de infecções

15/15

HPV utilizando extratos de barbatimão. Depositante: Universidade Federal de Alagoas. PI1004542B1. Depósito: 01/07/2010, Concessão: 04/12/2018.

VANTAGENS DA PATENTE

[030] A maior vantagem desta patente de Invenção é a combinação do extrato alcoólico do *Stryphnodendron adstringens* enriquecido com nanopartículas de prata, tecnologia esta que será na forma de uma cobertura com formato de bastão cilíndrico e esférico, com uma camada de superfície composta com o fitoterápico e nanopartículas de prata que envolve toda a circunferência do curativo, tornando-se inovador e inédito no tratamento de lesões precursoras do câncer e infecções do trato genital feminino inferior, especialmente a por HPV.

[031] A presente patente conta também com uma melhor distribuição da substância fitoterápica no corpo da cobertura com um design mais anatômico com menor invasibilidade, pois sua anatomia permite um encaixe perfeito entre a região do colo do útero e o curativo, além da praticidade de uso que vem corroborar para efetividade do tratamento, uma vez que pela facilidade de uso haverá pouco abandono do tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1. **DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR** caracterizada por possuir um formato de bastão cilíndrico e esférico, composta por duas partes, uma parte interna semi-flexível e uma camada externa aderente, ondulada ou não que envolve toda a circunferência do dispositivo, podendo ser confeccionado com outros tipos de fitoterápicos ou medicamentos com ou sem a adição de nanopartículas de prata (Figura 1).
2. **DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por possuir 3 formas de apresentação de cobertura, cada uma com sua especificidade de aderência, podendo possuir uma superfície de aderência ondulada, simulando microvilosidades ou rugosa (Figura 1.1, Figura 1.2, Figura 1.3), ou outro formato que tenha como objetivo de melhorar a aderência e a superfície de contato.
3. **DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR** de acordo com a reivindicações 1 e 2, caracterizado por apresentar em todas as suas

2/1

versões a mesma estrutura interna semi flexível, hipoalergénica, não absorvível, que comporta uma camada externa medicamentosa (Figura 2).

4. **DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR** de acordo com a reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por apresentar 2 (duas) extremidades, uma extremidade superior com formato maleável côncavo e outra extremidade inferior convexa (Figura 2) que possui um fio duplo de segurança que serve para proporcionar segurança na hora da inserção no canal vaginal (Figura 3).
5. **DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR** de acordo com a reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizada por estar presente numa superfície ondulada, ciliada e ou rugosa que envolve toda a circunferência do bastão cilíndrico e esférico de estrutura semi flexível de material sintético, semi-sintético ou natural.

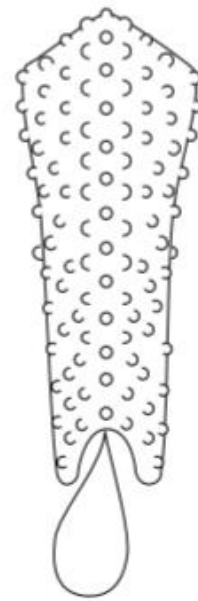
1/6

DESENHOS

FIGURA 1.1

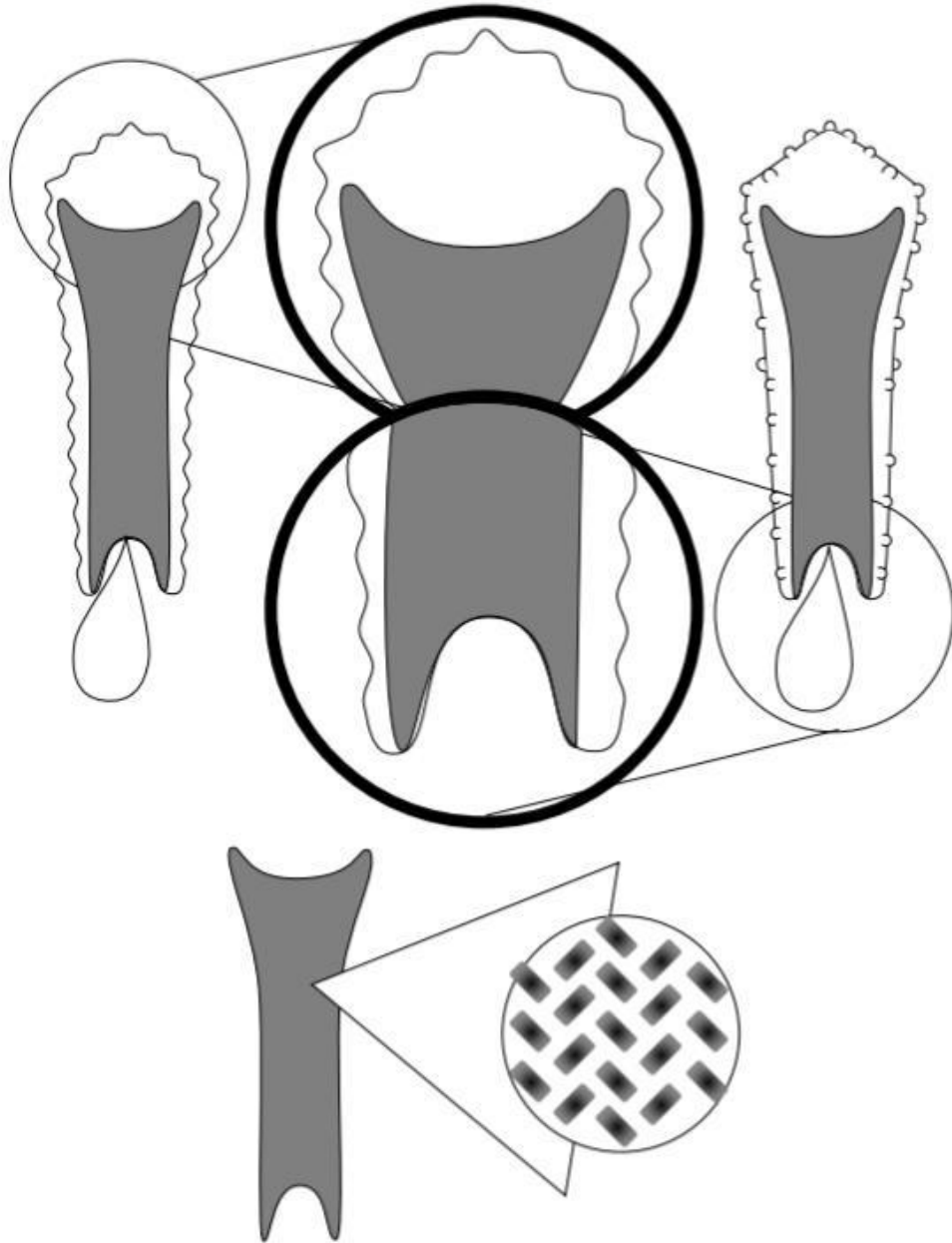


FIGURA 1.2



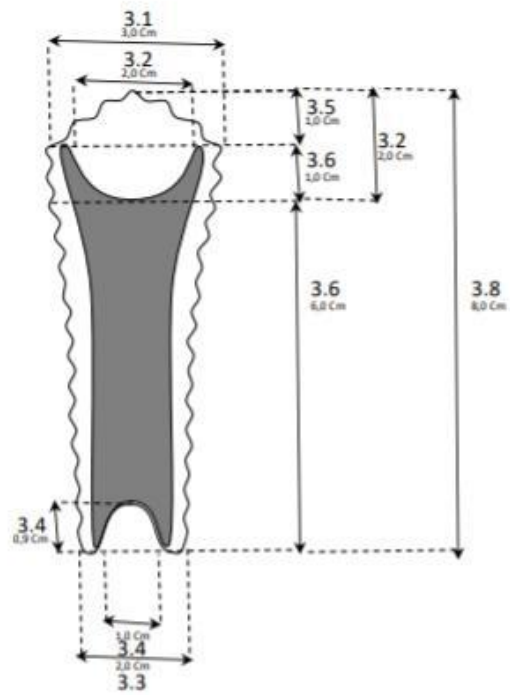
2/6

FIGURA 2



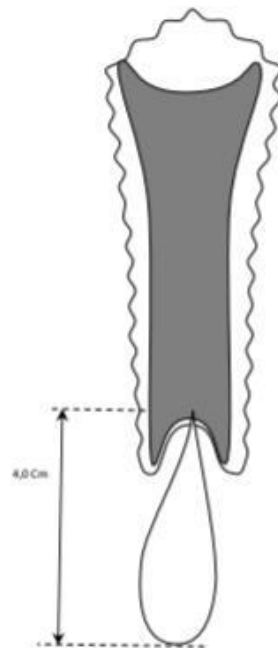
3/6

FIGURA 3



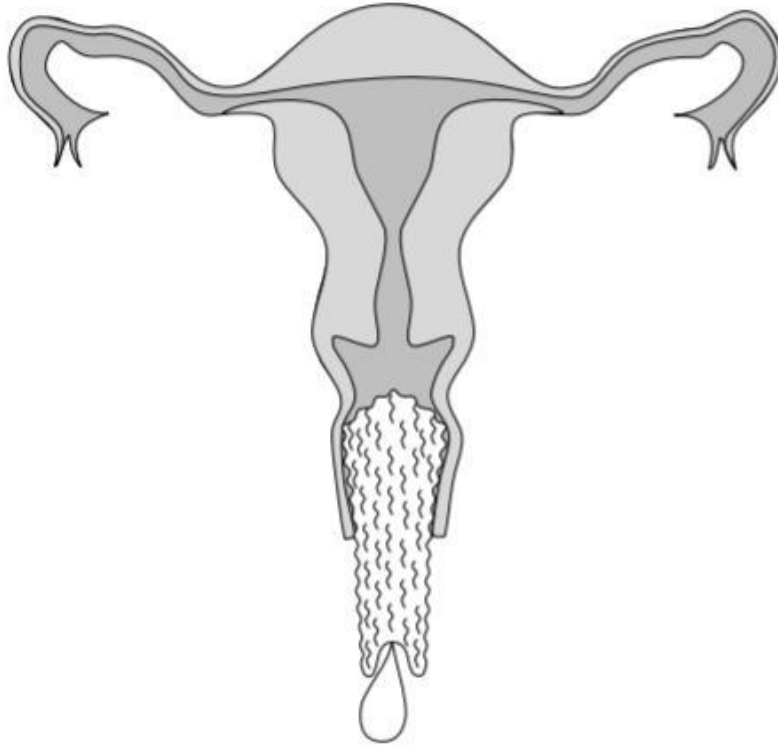
4/6

FIGURA 4



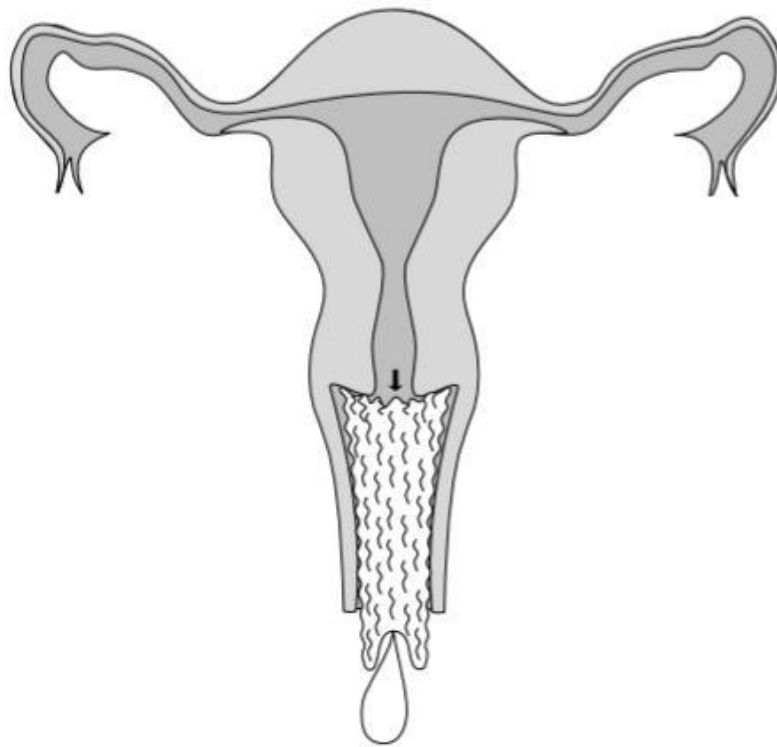
5/6

FIGURA 5



6/6

FIGURA 6



1/1

RESUMO**DISPOSITIVO GINECOLÓGICO COM COBERTURA A BASE DE EXTRATO DE STRYPHNODENDRON ADSTRINGENS ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ CANCERÍGENAS DE COLO UTERINO E INFECÇÕES DO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR**

A presente patente refere-se a um dispositivo com cobertura ginecológica de uso interno à base de extrato alcoólico de *Stryphnodendron adstringens* enriquecido com a tecnologia da adição das nanopartículas de prata. Invento este, que tem como solução técnica um tratamento ginecológico, eficaz, seguro e de baixo custo, útil na terapêutica de lesões pré cancerígenas do colo uterino e canal vaginal, e infecções vaginais em geral, preferencialmente por HPV. Conseqüentemente a introdução desse invento como forma de tratamento irá reduzir o risco de infecção do sistema geniturinário e a evolução de lesões pré cancerígenas para o câncer, tornando-se uma solução inovadora e comercial na área de tecnologias da saúde e acessível a todas as mulheres.

5.5 Registro de aplicativos móveis



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512019000787-5**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 24/06/2018, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: Barbatimão Pocket Guide

Data de criação: 24/06/2018

Titular(es): CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO

Autor(es): KAROL FIREMAN DE FARIAS; RENAN MACÊDO DA SILVA; DENISE MACÊDO DA SILVA; ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO; GUILHERME BENJAMIN BRANDÃO PITTA; CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO; TATIANE LUCIANO BALLIANO; EDILSON LEITE DE MOURA; VALDEMIR DA CONCEIÇÃO; ANA CAROLINE MELO DOS SANTOS

Linguagem: JAVA

Campo de aplicação: BL-01; IN-02; SD-07; SD-10

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

1db869c682868cebeeaf2c8e41e1effa9858c68b20e8bd917391976c5f3957e48e5da64bbe0aca93ad1f88f6b98e1da848d1a585ae330e4073d7a30caacc629

Expedido em: 07/05/2019

Aprovado por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512020000236-6**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 05/02/2020, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: GConsult

Data de publicação: 05/02/2020

Data de criação: 15/07/2019

Titular(es): KAROL FIREMAN DE FARIAS; CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO; MAURICESAR FERREIRA BARBOSA JÚNIOR

Autor(es): KAROL FIREMAN DE FARIAS; DENISE MACÉDO DA SILVA; ELTHON ALLEX DA SILVA OLIVEIRA; ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO; CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO; GUILHERME BENJAMIN BRANDÃO PITTA; ADRIELY FERREIRA DA SILVA; TATIANE LUCIANO BALLIANO; HIRAN FARIAS DE LIMA JÚNIOR; MONALY VITAL CORREIA; GABRIEL AMARAL SOUZA; RUAN WALLESSON DA ROCHA SANTOS; FELIPE DA SILVA LEITE; IVILLYS OLIVEIRA GOMES DA SILVA; LUAN DANTAS DA SILVA; JÚLIO DOS SANTOS PEREIRA; RÔMULO NUNES DE OLIVEIRA; ITALO CARLO LOPES SILVA; CARLOS ALBERTO DE CARVALHO FRAGA; MAURICESAR FERREIRA BARBOSA JÚNIOR

Linguagem: JAVA; OUTROS

Campo de aplicação: IF-01; IF-07; IN-02; SD-01; SD-03; SD-07; SD-08; SD-09

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

19062c737501282927597cbbda482a30b5795768596ef273086062daad721ccd6a5fe3c4d76e602944d0e69dc0fc690063917dc2cfe9caba63e512528db2fa66

Expedido em: 11/02/2020

Aprovado por:
Helmar Alvares



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA
 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512020000237-4**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 05/02/2020, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: Diário Oncológico

Data de publicação: 05/02/2020

Data de criação: 26/08/2019

Titular(es): KAROL FIREMAN DE FARIAS; CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO; HIRAN FARIAS DE LIMA JÚNIOR

Autor(es): KAROL FIREMAN DE FARIAS; DENISE MACÉDO DA SILVA; ELTHON ALLEX DA SILVA OLIVEIRA; ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO; CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO; GUILHERME BENJAMIN BRANDÃO PITTA; TATIANE LUCIANO BALLIANO; EDILSON LEITE DE MOURA; HIRAN FARIAS DE LIMA JÚNIOR; MONALY VITAL CORREIA; GABRIEL AMARAL SOUZA; RUAN WALLESSON DA ROCHA SANTOS; FELIPE DA SILVA LEITE; IVILLYS OLIVEIRA GOMES DA SILVA; LUAN DANTAS DA SILVA; JÚLIO DOS SANTOS PEREIRA; RÔMULO NUNES DE OLIVEIRA; ITALO CARLO LOPES SILVA; MAURICESAR FERREIRA BARBOSA JÚNIOR; LÍVIA CRISTINA SILVA DO NASCIMENTO

Linguagem: OUTROS

Campo de aplicação: CO-04; IF-07; IN-02; PS-02; SD-01; SD-03; SD-05; SD-07; SD-08; SD-10

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

04b21462548c8494ab1b1f5d68785e0790d67b91cb7eab3c0fcd1925d3475d02d221bd9cbff388218d1ff0d217b5422cae4a901832fef32db1b799f268bd288a

Expedido em: 11/02/2020

Aprovado por:
 Helmar Alvares

6 CONCLUSÃO

- Os resultados obtidos através deste estudo permitem concluir que a pomada ginecológica de *S. adstringens* com ou sem nanopartículas de prata:
- Não oferece risco a saúde humana, visto que não foram observados ou referidos efeitos adversos prejudiciais à saúde humana;
- Possui atividade anti-inflamatória, comprovada por meio do resultado da citologia oncótica em meio líquido e testes de inspeção visual do colo uterino antes e após o uso;
- Não ocasiona alterações hepáticas, não foram identificadas alterações nas taxas de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e gama-glutamil transferase (GGT);
- A desenvolvida consiste em uma combinação do extrato alcoólico do *STRYPHNODENDRON ADSTRINGENS* ENRIQUECIDO COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA na forma de uma cobertura com formato de bastão cilíndrico e esférico, com uma camada de superfície ondulada que envolve toda a circunferência do curativo e do colo do útero, tornando-se inovador e inédito no tratamento de lesões precursoras do câncer.
- Portanto, os resultados obtidos nesse estudo demonstram que a formulação para uso tópico proposta neste estudo é segura para uso em colo uterino durante 7 semanas de uso.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ensaios clínicos. 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 08 abr. 2020.

ARAÚJO, A. C. L. **Incidência da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) em uma coorte de mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)**. 2010. 141 f. Tese. (Doutorado em Saúde da Mulher) - Universidade Federal de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher. UFMG, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8HEJXA/1/tese_dout_vol_final_06_07_2010.pdf Acesso em: 25 fev.2020.

APGAR, B. S.; ZOSCHNICK, L.; WRIGHT, T. C. Jr. The 2001 Bethesda System terminology. **Am Fam Physician**. 2003; 68(10): 1992–1998. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2003/1115/p1992.html> Acesso em: 03 mar. 2020.

ARIANA, M. V. et al. Curtimento de peles de peixe com taninos vegetal e sintético. *Acta Sci. Anim. Sci. Maringá*, v. 30, n. 3, p. 359-363, 2008.

ARBYN, M.; SASIENI, P.; MEIJER, C. J.; CLAVEL, C.; KOLIOPOULOS, G.; DILLNER, J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. **Vaccine**. 2006; 24 Suppl 3:S3/78–S3/89. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.117 Acesso em: 08 mar. 2020.

AUDI, E. A.; TOLEDO, D. P.; PERES, P. G. et al. Gastric antiulcerogenic effects of *Stryphnodendron adstringens* in rats. *Phytotherapy Research*. 1999; 13(3): 264-6.

AUDI, E. A.; TOLEDO CEM, SANTOS FS, BELLANDA PR, ALVES-DO-PRADO W, UEDA-NAKAMURA T, et al. Biological activity and quality control of extract and stem bark from *Stryphnodendron adstringens*. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 2004; 23(3): 328-33.

BAURIN N, ARNOULT E, SCIOR T, DO QT, BERNARD P. Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;82(2-3):155-8.

BENDAZZOLI, W. S. Fitomedicamentos: Perspectiva de resgate de uma terapia histórica. *Mundo saúde* 24 (2): 123-126, 2000.

BORGES FILHO, H. C.; FELFILI, J. M. Avaliação dos níveis de extrativismo da casca de barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] no Distrito Federal, Brasil. **Rev. Árvore**, 2003, vol.27, n.5, pp.735-745.

BORGES, Margarida. Ensaios Clínicos em Medicamentos. *Rev. Port. Cir.*, Lisboa , n. 24, p. 57-64, mar. 2013.

BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **Journal of clinical pathology**, v. 55, n. 4, p. 244–65, 2002.

BARDAL, D. Atividade antimicrobiana de barbatimão *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville em agentes causadores da mastite. Montes Claros: Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.

BRANDÃO, M. G. L.; COSENZA, G. P.; GRAEL, C. F. F.; NETTO JUNIOR, N. L.; MONTE-MÓR, R. L. M. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2009; 19(2):478-87.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Rénisus. 2013. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf> Acesso em: 09 abr. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf Acesso em: 04 mar. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**. 2018 Nov;68(6):394-424. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593> Acesso em: 01 mar. 2020.

BREITENECKER, G. Cervical cancer screening: past--present--future. **Pathologe**. 2009;30 Suppl 2:128–135. doi:10.1007/s00292-009-1189-1 Acesso em: 04 mar. 2020.

BURK, R. D. Human papillomavirus and the risk of cervical cancer. **Hosp Pract (1995)**, v. 34, n. 12, p. 103–111, 1999.

CHRYSOSTOMOU, A. C.; STYLIANOU, D. C.; CONSTANTINIDOU, A.; KOSTRIKIS, L. G. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. **Viruses**. 2018;10(12):729. Published 2018 Dec 19. doi:10.3390/v10120729 Acesso em: 05 fev. 2020.

CHANTZANTONIOU, N.; DONNELLY, A. D.; MUKHERJEE, M.; BOON, M. E.; AUSTIN, R. M. Inception and Development of the Papanicolaou Stain Method. **Acta Cytol**. 2017;61(4-5):266–280. doi:10.1159/000457827 Acesso em: 14 fev. 2020.

COELHO, J. M.; ANTONIOLLI, A. B.; NUNES E SILVA, D.; CARVALHO, T. M. M. B.; PONTES ERJC, ODASHIRO AN. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2010; 37(1): 45-51.

COSTA, M.O.; HERÁCLIO, S. A.; COELHO, A. V.; ACIOLY, V. L.; SOUZA, P. R.; CORREIA, M. T. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. **Braz J Med Biol Res**. 2015;48(9):831–838. doi:10.1590/1414-431X20154252 Acesso em: 13 mar. 2020.

COUTINHO, H. Ação cicatrizante experimental do *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) em estudo comparativo com o gluconato de clorhexidina a 0,12% com definição de dosagem. Brasília: Universidade de Brasília; 2004.

COUTINHO H, PINTO DS, RIBEIRO JEG, FRIEDMAN H. Ação antiedematosa do *Stryphnodendron barbadetiman* (Barbatimão) a 1 por cento em comparação com a clorhexidina a 0,12 por cento. *Revista Odonto Ciência*. 2004; 19(45): 201-6.

DE RYCKE, Y.; TUBACH, F.; LAFOURCADE, A. et al. Cervical cancer screening coverage, management of squamous intraepithelial lesions and related costs in France. **PLoS One**. 2020;15(2):e0228660. Published 2020 Feb 13. doi:10.1371/journal.pone.0228660 Acesso em: 17 fev. 2020.

DURÁN, NELSON et al. Nanotoxicologia de nanopartículas de prata: toxicidade em animais e humanos. *Química Nova*. 2019, v. 42, n. 2, pp. 206-213.

EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; BELLETI, M.E.; SILVA, L.A.F.; FIORAVANTI, M.C.; CHAVES, N.S.T.; CAMPOS, V.A.; LEMOS, R.C.; SILVESTRINI JR, P.L. Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas tratadas com solução de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman martius*). *Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia de Uruguaiana*, v.2/3, n.1, p.37-42, 1996.

EUROCYTOLOGY. Coleta e processamento de amostras celulares da cérvix. Disponível em: <https://www.eurocytology.eu/pt/course/1119> Acesso em: 14 fev. 2020.

EUROPEAN COMMISSION; DIRECTORATE GENERAL FOR HEALTH & CONSUMERS. Opinion on nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance. Luxembourg: European Commission, 2014. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_039.pdf Acesso em: 24 mar. 2020

FAHEY, M. T.; IRWIG, L.; MACASKILL P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):680-9.

FEITOSA, I. S.; ALBUQUERQUE, U. P.; MONTEIRO, J. M. Knowledge and extractivism of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. in a local community of the Brazilian Savanna, Northeastern Brazil. **J Ethnobiol Ethnomed**. 2014;10:64. Published 2014 Sep 9. doi:10.1186/1746-4269-10-64.

FELFILI, J.M.; SILVA JÚNIOR; M.C.; DIAS, B.J. REZENDE, A.V. Estudo fenológico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville no cerrado sensu stricto da fazenda água limpa no Distrito Federal, Brasil. *SciELO. Revista Brasileira Botânica*, v.22, p.83-90. São Paulo. 1999.

FERREIRA SB, PALMEIRA JD, SOUZA JH, ALMEIDA JM, FIGUEIREDO MCP, PEQUENO AS, et al. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro do extrato hidroalcolólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2010; 42(1): 27-31.

FINOCCHARIO-KESSLER, S.; WEXLER, C.; MALOBA, M.; MABACHI, N.; NDIKUM-MOFFOR, F.; BUKUSI, E. Cervical cancer prevention and treatment research in

Africa: a systematic review from a public health perspective. **BMC Womens Health**. 2016;16:29. Published 2016 Jun 4. doi:10.1186/s12905-016-0306-6.

GARNER, E. I. Cervical cancer: disparities in screening, treatment, and survival. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2003; 12(3):242s–247s. Disponível em: <https://cebp.aacrjournals.org/content/12/3/242s.long> Acesso em: 09 mar. 2020.

GRAVITT, P. E. The known unknowns of hpv natural History. *Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 12, p. 4599, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133884> Acesso em: 22 fev. 2020.

GURCAN, M.; BOUCHERON, L.; CAN, A.; MADABHUSHI, A.; RAJPOOT, N.; YENER, B. Histopathological image analysis: A review. **IEEE Reviews in Biomedical Engineering**, v. 2, p. 147-171, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910932/> Acesso em: 09 mar. 2020.

HERFS, M.; YAMAMOTO, Y.; LAURY, A. et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, n.26, p. 10516-21, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689991> Acesso em: 27 fev. 2020.

HERNANDES, L.; PEREIRA, L. M. S.; PALAZZO, F.; MELLO, J. C. P. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 46(3): 431-6.

HU, Z.; MA, D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. **Cancer Med**. 2018;7(10):5217–5236. doi:10.1002/cam4.1501 Acesso em: 17 mar. 2020.

IARC. **International Agency for Research on Cancer**. Histopatologia do colo uterino - atlas digital. IARC, 2020. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=4> Acesso em: 02 mar. 2020.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2012. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais-2012.pdf> Acesso em: 02 mar. 2020.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaora-streamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf Acesso em: 24 fev. 2020.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> Acesso em: 24 fev. 2020.

INCA. Controle do câncer do colo do útero. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/acoes-de-controle/tratamento>. Acesso em: 19 abr. 2021.

FELIPE A. M. M. et al. Antiviral effect of *Guazuma ulmifolia* and *Stryphnodendron adstringens* on poliovirus and bovine herpesvirus. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006; 29(6): 1092-5.

FELIPE, A. M. M. Efeito de extratos vegetais de *Guazuma ulmifolia* (mutamba) e *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) na replicação dos vírus polio 1 e herpes bovino em cultura de células. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2003.

GLEHN, E. A. V.; RODRIGUES, G. P. S. Antifungigrama para comprovar o potencial de ação dos extratos vegetais hidroglicólicos sobre *Candida* sp. (Berkhout). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2012; 14(3): 435-8.

HERNANDES L, PEREIRA LMS, PALAZZO F, MELLO JCP. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 46(3): 431-6.

HERZOG-SOARES, J. D.; ALVES, R. K.; ISAC E, BEZERRA, J. C. B. et al. Atividade tripanocida in vivo de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão verdadeiro) e *Caryocar brasiliensis* (pequi). *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2002;12(1-2):1-2.

HERZOG-SOARES, J. D.; ISAC, E.; CASTRO, A. M.; BEZERRA, J. C. B. Bioatividade de *Stryphnodendron adstringens*, *S. Polyphyllum*, *Caryocar brasiliense*, plantas do cerrado brasileiro, sobre *Trypanosoma cruzi* in vivo. *Bioscience Journal*. 2006; 22(3):113-8.

HOLETZ, F. B.; NAKAMURA, T. U.; DIAS FILHO, B. P. Effect of plant extracts used in folk medicine on cell growth and differentiation of *Herpetomonas samuelpessoai* (Kinetoplastida, Trypanosomatidae) cultivated in defined medium. *Acta scientiarum*. 2002; 24(3):657-62.

HOLETZ, F. B. Biological effects of extracts obtained from *Stryphnodendron adstringens* on *Herpetomonas samuelpessoai*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005;100(4):397-401.

ISHIDA K. Atividade antifúngica de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville sobre leveduras de isolados clínicos. Maringá: Universidade Estadual de Maringá; 2006.

ISHIDA K, MELLO JCP, GARCIA CORTEZ DA, DIAS FILHO BP, UEDA-NAKAMURA T, NAKAMURA CV. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 58(5): 942-9.

JIN, X. W.; SIKON, A.; YEN-LIEBERMAN, B. Cervical cancer screening: Less testing, smarter testing. ***Cleve Clin J Med***. 2011;78(11):737–747. doi:10.3949/ccjm.78a.11033 Acesso em: 18 fev. 2020.

KASHYAP, N; KRISHNAN, N; KAUR, S; GHAI, S. Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. ***Asia Pac J Oncol Nurs***. 2019;6(3):308–314. doi:10.4103/apjon.apjon_73_18 Acesso em: 03 mai. 2020.

LEITE, M. A. Isolamento e identificação estrutural de polifenóis em *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão). UEM: Maringá, 2014. 88 f.: il.

- LI, Q.; MAHENDRA, S.; LYON, D.Y.; BRUNET, L.; LIGA, M.V.; LI, D.; ALVAREZ, P.J.J. Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: Potencial applications and implications. *Water Research*, v. 42 (18), p. 4591- 4602, 2008.
- LIMA, J.C.S.; MARTINS, D.T.O.; SOUZA JUNIOR, P.T. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory activity. *Phytotherapy Research*, v.12, p.218-220, 1998.
- LINS NETO et al. Pharmaceutical composition using stryphnodendron extracts for treating HPV infections US9023405B2. United States, 2011. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US9023405B2/en> Acesso em: 29 abr. 2020.
- LIU, A. H.; GOLD, M. A.; SCHIFFMAN, M. et al. Comparação da impressão colposcópica com base na colposcopia ao vivo e avaliação de imagens digitais estáticas. **J Trato Genit baixo Dis.** 2016; 20 (2): 154-161. doi: 10.1097/LGT.000000000000194 Acesso em: 16 fev. 2020.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil - Nativas e Exóticas. Nova Odessa (SP): Instituto Plantarum, 2008. 544 p.
- LUIZE, O. S.; TIUMAN, T. S.; MORELLO, L. G. et al. Efeito de extratos de plantas medicinais no crescimento de *Leishmania* (L.) *amazonensis* e *Trypanosoma cruzi*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2005;41(1):85-94.
- MACEDO, F. M. et al. Triagem Fitoquímica do Barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville]. *Revista Brasileira de Biociências*, Porto Alegre, v. 5, supl. 2, p. 1166–1168, jul. 2007.
- MARTINS, D. T. O.; LIMA, J. C. S.; RAO, V. S. N. The acetone soluble fraction from bark extract of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville inhibits gastric acid secretion and experimental gastric ulceration in rats. *Phytotherapy Research*. 2002; 16(5): 427-31.
- MELO E SILVA F, PAULA JE, ESPINDOLA LS. Evaluation of the antifungal potential of Brazilian Cerrado medicinal plants. *Mycoses*. 2009; 52(6): 511-7.
- MELO, J. O.; ENDO, T. H.; BERSANI-AMADO, L. E. et al. Efeito da casca de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) em modelos de nocicepção animais. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2007;43(3):465-9.
- MIRANDA, M. A. Atividade antimicrobiana das soluções de Barbatimão, Mamona e Clorexidina utilizadas na Endodontia. Avaliação comparativa in vitro. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2010.
- NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Silver nanoparticles: Synthesis and therapeutic applications. *J. Biomed. Nanotech.*, v. 3, 301-316, 2007. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/asp/jbn/2007/00000003/00000004/art00001> Acesso em: 26 fev. 2020.
- NDLOVU, N.; KAMBARAMI, R. Factors associated with tumour stage at presentation in invasive cervical cancer. **Cent Afr J Med.** 2003;49(9-10):107–111. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15298465/> Acesso em: 20 fev. 2020.
- NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M.; JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte III – Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas.

Revista da Associação Médica Brasileira 2004; 50(2): 221-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n2/20787.pdf>.

NOWACK, B.; KRUG, H.F.; HEIGHT, M. 120 years of nanosilver history: implications for policy makers. *Environmental Science & Technology*, v. 45, p. 1177-1183, 2011.

LIVEIRA, P. S. et al. Conduta na lesão intraepitelial de alto grau em mulheres adultas. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 274-279, Aug. 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912011000400012&lng=en&nrm=iso Acesso em: 11 abr. 2020.

OLIVEIRA, D. R. et al. Ethnopharmacological study of *Stryphnodendron rotundifolium* in two communities in the semi-arid region of northeastern Brazil. *Rev. bras. farmacogn.* [online]. 2014, vol.24, n.2, pp.124-132.

OLIVEIRA, D. G. Características sociodemográficas e epidemiológicas da tuberculose: avaliação etnobotânica e da atividade antimicobacteriana das plantas utilizadas por uma comunidade indígena. Araraquara: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2006.

OLIVEIRA, J. R. Ensaio de citotoxicidade de extratos naturais após determinação da concentração microbicida mínima para *Staphylococcus* spp., *Streptococcus mutans* e *Candida* spp. São José dos Campos: Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho"; 2011.

OMS. **Organização Mundial da Saúde**. Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839 Acesso em: 23 fev. 2020.

OLIVEIRA, M. I. P. Avaliação da atividade genotóxica e mutagênica do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* Mart.) em cepas bacterianas. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 1998.

ORLANDO, S. C. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico bruto da casca do *Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville (barbatimão). Franca: Universidade de Franca; 2005.

PANIZZA S, ROCHA AB, GECCHI RSS, PENTEADO RA. *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius: teor em Tannino na casca e sua propriedade cicatrizante. *Revista de ciências farmacêuticas*. 1988; 10: 101-6.

PELLENZ, N. L.; BARBISAN, F.; AZZOLIN, V. F. et al. Analysis of *In Vitro* Cyto- and Genotoxicity of Barbatimão Extract on Human Keratinocytes and Fibroblasts. **Biomed Res Int**. 2018;2018:1942451. Published 2018 Oct 8. doi:10.1155/2018/1942451 Acesso em: 20 mar. 2020.

PERNG, P.; PERNG, W.; NGOMA, T. et al. Promoters of and barriers to cervical cancer screening in a rural setting in Tanzania. **Int J Gynaecol Obstet**. 2013;123(3):221–225. doi:10.1016/j.ijgo.2013.05.026 Acesso em: 16 mar. 2020.

QUINN, M. K.; BUBI, T. C.; PIERCE, M. C.; KAYEMBE, M. K.; RAMOGOLA-MASIRE, D.; RICHARDS-KORTUM, R. Microendoscopia de alta resolução para a detecção de neoplasia cervical em ambientes com poucos recursos. **PLoS One**. 2012; 7 (9): e44924. doi: 10.1371/journal.pone.0044924 Acesso em: 14 fev. 2020.

REBECCA, MA; ISHII-IWAMOTO, EL; GRESPAN, R; CUMAN, RKN; CAPARROZ-ASSEF, SM; MELLO, JCP. et al. Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;83(1-2):101-4.

REIDY, B.; HAASE, A.; LUCH, A.; DAWSON, K.; LYNCH, I. Mechanisms of silver nanoparticle release, transformation and toxicity: A critical review of current knowledge and recommendations for future studies and applications. *Materials*, v. 6, p. 2295-2350, 2013.

REMA, P. N.; MATHEW, A.; THOMAS, S. Performance of colposcopic scoring by modified International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy terminology for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia in a low-resource setting. **South Asian J Cancer**. 2019;8(4):218–220. doi:10.4103/sajc.sajc_302_18 Acesso em: 09 mar. 2020.

SAGHARI, S.; GHAMSARY, M.; MARIE-MITCHELL, A.; ODA, K.; MORGAN, J. W. Sociodemographic predictors of delayed- versus early-stage cervical cancer in California. **Ann Epidemiol**. 2015;25(4):250–255. doi:10.1016/j.annepidem.2015.01.008 Acesso em: 13 fev. 2020.

SANTOS, P. V.; SEBASTIANI, R. Plantas medicinais utilizadas por uma comunidade universitária no Município de São Paulo, SP. *Revista do Instituto de Ciências da Saúde*, 2011; 29(1): 11-5.

SCHIFFMAN M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. **Cancer**. 2007;111(3):145–153. doi:10.1002/cncr.22751 Acesso em: 08 mar. 2020.

SELLORS J. W., SANKARANARAYANAN R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes, Washington D.C.: OPAS. 2004. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=4> Acesso em: 24 fev. 2020.

SILVA, F. M. Potencial antifúngico de extratos de plantas medicinais do cerrado brasileiro. Brasília: Universidade de Brasília; 2008.

SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia: Do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017. xv, 486 p. ISBN: 978-85-8271-359-4.

SOARES, S.P.; VINHOLIS, A.H.C.; CASEMIRO, L.A.; SILVA, M.L.A.; CUNHA, W.R.; MARTINS, C.H.G. Atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico bruto de *Stryphnodendron adstringens* sobre microorganismos da cárie dental. PUC. **Revista Odonto Ciência** v.23, p.141-144, Porto Alegre. 2008. ISSN: 1806-146.

SOLOMON D, NAYAR R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2a ed. Rio de Janeiro: **Revinter**; 2005.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R. et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. **JAMA**. 2002;287(16):2114–2119. doi:10.1001/jama.287.16.2114 Acesso em: 03 mar. 2020.

SOUZA, L. F. Estudo Etnobotânico na Comunidade de Baús: o uso de plantas medicinais (Município de Acorizal, Mato Grosso). Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 1998.

SOUZA, C. D.; FELFILI, J. M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*. 2006;20(1):135-42.

SOUZA, P. M.; ELIAS, S. T.; SIMEONI, L. A. et al. Plants from Brazilian Cerrado with Potent Tyrosinase Inhibitory Activity. *Plos One*. 2012; 7(11): e48589.

SOUZA PM, SALES PM, SIMEONI LA, SILVA EC, SILVEIRA D, MAGALHÃES PdO. Inhibitory activity of α -amylase and α -glucosidase by plant extracts from the Brazilian cerrado. *Planta Medica*. 2012; 78(4): 393-9.

SOUZA TM, MOREIRA RRD, PIETRO RCLR, ISAAC VLB. Avaliação da atividade anti-séptica de extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e de preparação cosmética contendo este extrato. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2007; 17(1): 71-5 TAKARNIA, C. H.; DOBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. *Plantas Tóxicas do Brasil*. Rio de Janeiro: HELIANTHUS, 2000. 320 p.

SOUZA, T. M.; SEVERI, J. A.; SILVA VYA, SANTOS E, PIETRO RCLR. Bioprospecção de atividade antioxidante e antimicrobiana da casca de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Leguminosae-Mimosoidae). *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2007; 28(2): 221-6.

SOUZA, P. M. Atividade de inibição enzimática por espécies vegetais do bioma cerrado. Brasília: Universidade de Brasília; 2011.

SOUZA, P. M. Inhibitory activity of α -amylase and α -glucosidase by plant extracts from the Brazilian cerrado. *Planta Medica*. 2012;78(4):393-9.

SOUZA, T. M. et al. Avaliação da atividade anti-séptica de extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e de preparação cosmética contendo este extrato. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*. Ribeirão Preto, v. 17, n. 1, p. 71-75, jan/mar. 2007b.

TAMBOURET, R. The Evolution of the Papanicolaou Smear. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. 56(1):3–9, 2013. doi: 10.1097/GRF.0b013e318282b982 Acesso em: 11 mar. 2020.

TIAN, J. et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem. Med. Chem*, v. 2, p. 129 – 136, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075952/> Acesso em: 26 fev. 2020.

THOMAZI, G. O. C. Investigação da atividade antibacteriana de espécies de plantas do Cerrado contra bactérias responsáveis por infecções do trato urinário. Palmas: Universidade Federal do Tocantins; 2010.

VARNER, K. U.S. Environmental Protection Agency Office of Research and Development. State of the science literature review: everything nanosilver and more. Scientific, technical, research, engineering and modeling support final report. Washington (DC), 2010. Disponível em: <http://www.epa.gov/chemicalresearch/research-evaluating-nanomaterials-chemical-safety> . Acesso em: 20 fev. 2020.

VINAUD, M. C.; SANTOS, S. C.; FERRI, P. H.; LINO JUNIOR, R. S.; BEZERRA, J. C. B. Avaliação da atividade larvicida de plantas fitoterápicas do cerrado do gênero *Stryphnodendron* spp. sobre miracídios e cercárias de *Schistosoma mansoni*. *Revista de Patologia Tropical*. 2005;34(2):137-43.

WHO. **World Health Organization**. Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva: 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206769/> Acesso em: 10 fev. 2020.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in causation of human cancers – a brief historical account. **Virology**. 2009; doi:10.1016/j.virol.2008.11.046. Acesso em: 05 mar. 2020.

APENDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) da
FASE II DO “ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO”
Coleta, Depósito e Armazenamento de Materiais Biológicos e dados
coletados

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência (PERMISSÃO/PARTICIPAÇÃO) à participação na pesquisa.”
(Resolução. nº 466/12- IV, do Conselho Nacional de Saúde).

Eu, tendo sido convidada a **PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIA** do estudo “**ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO**”, tendo sido convidada a participar como voluntária do estudo “Estudo de tratamento de colo uterino”, recebi do Sr^a. Prof. Msc Karol Fireman de Farias, Dr^a. Tatiane Luciano Balliano, Prof^a. Dr^a. Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo, Dr^o Luiz Carlos Caetano, Msc Ana Caroline Melo da Silva, Dr^a Silvia Beatriz Beger Uchôa, José Ulisses Pereira da Silva, Bertha Catherine Baere de Araújo, Dr. Guilherme Pitta Benjamin Brandão Pitta e da aluna de doutorado Msc Cristiane Araújo Nascimento, da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) na Universidade Federal de Alagoas - UFAL, responsáveis por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas as seguintes INFORMAÇÕES relacionadas à coleta, depósito e armazenamento (GUARDAR) do material biológico e dados coletados:

O objetivo principal será avaliar a viabilidade da incorporação de tecnologia como nova alternativa de tratamento tópico nas lesões do colo uterino na atenção básica de saúde, bem como desenvolver novas ferramentas para acompanhamento.

- ESSE ESTUDO É DE FASE II dos experimentos. Que os resultados que se desejam alcançar na FASE II são os seguintes: tratar lesões de colo de útero e avaliar a viabilidade da pomada e gel com e sem nanopartículas de prata como uma nova alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino; analisar os aspectos relacionados ao tratamento de lesões do colo uterino com fitoterápico; descrever perfil de saúde, sociodemográfico e econômico das mulheres com lesão de colo uterino, monitorar e avaliar a situação de saúde; analisar a qualidade de vida das mulheres durante e após a aplicação da pomada e gel; caracterizar o colo uterino com lesão antes e após aplicação do fitoterápico.
- Avaliar o índice e a taxa de cicatrização de lesões do colo uterino comparando os resultados com o fitoterápico, com o fitoterápico com nanopartículas de prata, utilizando aplicador ou cobertura com fitoterápico em relação a um placebo; estabelecer o regime de aplicação do fitoterápico e a existência de resposta terapêutica ou preventiva; identificar a suscetibilidade a cicatrização e suas correlações. Este estudo é com voluntárias com LESÕES DE COLO DO ÚTERO.
- Esta pesquisa justifica-se por não existir tratamento “não invasivo” para essas lesões, sendo amplamente usado ácido tricloroacético (ATA), apenas para lesões de baixo grau, e intervenções cirúrgicas (retirada de parte do colo no formato de cone, conização) para lesões de alto grau, tornando o colo mais curto e produzindo um maior risco de abortamento para as mulheres que no futuro pretendam engravidar.
- Espera-se caracterizar as lesões e trata-las diminuindo a lesão e/ou interrompendo a evolução para as formas mais graves e até o câncer, podendo interromper a progressão e procedimentos mais invasivos e dolorosos, além de possibilitar redução dos gastos públicos e perdas de vidas. Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a pomada e gel no colo, na cicatrização, eficácia no uso de barbatimão no processo de cicatrização, regeneração tecidual e informações referentes ao acompanhamento e suas possíveis correlações quanto à suscetibilidade para dificuldade de cicatrização, com hábitos de vida e análises biológicas.
- Obter na população estudada o período de cicatrização com o uso deste procedimento no colo uterino, onde se busca A CICATRIZAÇÃO DE LESÃO NO COLO UTERINO, SENDO ESTA UMA ALTERNATIVA NÃO DOLOROSA, possibilitando uma alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino de fácil acesso com excelente custo benefício e identificar possíveis correlações.

- As informações obtidas desta pesquisa serão publicadas em congressos, jornais e revistas científicas, bem como, veiculadas em meios de acesso do público em geral, sempre respeitando o sigilo dos participantes da pesquisa. Os produtos e serviços obtidos a partir desta pesquisa serão disponibilizados a toda a população, principalmente aos colaboradores do referido projeto.
- PARTICIPAR DESTA PESQUISA É UMA OPÇÃO e no caso de não aceitar participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa fica ASSEGURADO que não haverá perda de qualquer benefício no tratamento que estiver fazendo.
- Que a importância deste estudo é a de melhor entender estes aspectos relacionados à cicatrização e como benefício contribuir na geração de conhecimento. Que pode colaborar no tratamento de pessoas que venham a desenvolver lesões do colo uterino.
- O medicamento fitoterápico que será utilizado na pomada e gel é conhecido popularmente como barbatimão, produto natural que está na Lista de plantas medicinais de interesse do SUS (Sistema Único de Saúde) – RENISUS, para USO GINECOLÓGICO. O nome científico é *Stryphnodendron adstringens*. Terá a versão da pomada e gel com ou sem nanopartículas metálicas de PRATA.
- Nesta FASE II as mulheres voluntárias poderão fazer parte de um dos grupos experimentais e controle (APLICAÇÃO DA POMADA E GEL, com ou sem nanopartículas de PRATA) ou placebo (substância sem efeito de remédio). □ NESTA PESQUISA estará envolvida uma equipe transdisciplinar, onde cada membro possui qualificação específica para desenvolver com qualidade as etapas propostas no presente projeto e terá acompanhamento segundo a descrição acima e TERÁ LIVRE ACESSO AS SUAS INFORMAÇÕES, DIREITO A SE RETIRAR DA PESQUISA A QUALQUER MOMENTO.
- Aplicação do medicamento fitoterápico será distribuída em CINCO GRUPOS, onde teremos o grupo experimental, controle e placebo. As participantes voluntárias poderão ser alocadas/randomizadas (distribuídas nos grupos por sorteio realizado por meio de um programa de computador) em qualquer um dos grupos abaixo:
- Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);

- Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com nanopartículas de prata com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);
- Aplicação no colo do útero de pomada ginecológica de barbatimão com cobertura composta por gel de barbatimão;
- Aplicação no colo do útero pomada ginecológica de barbatimão com nanopartículas de prata com cobertura composta por gel de barbatimão e nanopartículas de prata;
- Aplicação no canal vaginal de placebo com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);
- Aplicação no colo do útero placebo com cobertura composta por gel sem substância.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: a participante que aceitar participar da pesquisa e ceder/fornecer células epiteliais, tecido de biopsia para diagnósticos laboratoriais e análises histológicas, também serão analisadas amostras de sangue, células epiteliais da mucosa bucal, região perineal (local entre está a genital externa/partes íntimas e onde sai às fezes), vulva (genital externa conhecida popularmente como “partes íntimas”), vagina (genital interna conhecida como partes íntimas de dentro) e/ou colo do útero. O estudo consistirá ainda em entrevista semiestruturada, avaliação de saúde, exames laboratoriais, exames ginecológicos, registro fotográfico do colo uterino para análise morfométrica das imagens e acompanhamento do tratamento, acesso ao seu prontuário e aplicação de pomada e gel de barbatimão no colo uterino com aplicações durante a semana, por no máximo seis semanas e acompanhamento, pós-aplicação da pomada e gel: aos trinta dias, após cinco meses e aos onze meses da última aplicação da pomada e gel.
- Assim como num exame ginecológico periódico, existe apenas um desconforto no momento da observação do colo do útero, de onde será feita coleta de células superficiais e coleta de secreção vaginal (caso exista) e na retirada e inserção da pomada e gel no colo do útero. Imediatamente após a aplicação da pomada e gel existe a possibilidade de ocorrer uma leve sensação de ardência por alguns segundos. Os riscos relacionados à coleta de sangue, que não faz parte do exame ginecológico periódico, são: leve desconforto no momento da coleta, e possibilidade de surgimento de um pequeno trauma no local da coleta que passa após 24 a 48 horas. Sobre a coleta de material do colo um pequeno trauma provocado pela escova, usada na

citologia, mas que desaparecerá após 24 horas. Os riscos à minha saúde física e mental são mínimos.

● INFORMAMOS QUE os materiais cedidos/fornecidos serão arquivados (guardados), SE VOCÊ ACEITAR, no Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica (LABMEG) da Universidade Federal de Alagoas/*Campus* Arapiraca no município de Arapiraca – AL, até o final da pesquisa e armazenado pelo período de 5 (cinco) anos para, nos casos necessários de comprovação/repetição das análises solicitadas por periódicos (revistas que serão publicados os resultados analisados), REPETIR AS ANÁLISES (justificativa conforme a Resolução CNS 441/11, itens 2.I e 12) e ao FINAL DO PRAZO SERÁ DESCARTADO (caso o participante não requeira o material antes) e caso o participante da pesquisa não tenha autorizado novas pesquisas, “PRÉVIAMENTE SUBMETIDAS E AUTORIZADAS PELO COMITÊ DE ÉTICA”, conforme a Resolução CNS 441/11, itens 2.II e 6; Portaria MS 2.201/11, Capítulo II Artigo 5º e Capítulo III, Artigo 8º. TENDO ASSIM QUE O PESQUISADOR RESPONSÁVEL POR ESSA NOVA POSSÍVEL PESQUISA APRESENTAR TODO O PROJETO DE PESQUISA AO PARTICIPANTE (Resolução CNS 441/11, item 6 e Portaria MS 2.201/11, capítulo II, artigo 5 e capítulo IV, seção II, artigos 17, 18 e 22). TENHO CONHECIMENTO QUE:

- Que eu serei informada sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que eu desejar será fornecido esclarecimentos sobre qualquer etapa da mesma.
- Que eu posso ou não autorizar a coleta de material biológico pelos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa.
- Que a minha participação na pesquisa não me trará nenhuma despesa quanto ao GASTO COM A PESQUISA.
- Que serei ressarcida o que foi gasto com transporte e alimentação, exclusivamente a participante da pesquisa e seu acompanhante, quando necessário. Na forma de lanche oferecido antes da participante da pesquisa entrar no ambulatório onde será realizada a aplicação da pomada e gel, e receberá o valor equivalente de vales transportes gastos para se deslocar até o local da pesquisa, do acompanhante também, se necessário.
- Que eu serei indenizada (cobertura material) por qualquer reparação a dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa conforme as leis vigentes no país, segundo a resolução 466/12, item IV. 3, alínea g e h.

- A participante desta pesquisa terá garantida a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa, onde todas as amostras receberão um código para os manuseios e análises dos dados.

() AUTORIZO A COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

() NÃO AUTORIZO A COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

- Que eu posso autorizar ou não o armazenamento do meu material biológico no biorrepositório (guarda temporariamente o material biológico coletado) do “ESTUDO DO TRATAMENTO DE COLO UTERINO” do Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica da Universidade Federal de Alagoas - *Campus Arapiraca* e a utilização do mesmo no âmbito desta pesquisa, pelos pesquisadores responsáveis. Esse armazenamento ocorrerá por um período de 05 anos.

() AUTORIZO O DEPÓSITO E O ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO COLETADO.

() NÃO AUTORIZO O DEPÓSITO E O ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO COLETADO.

- Que eu posso ter conhecimento dos resultados obtidos com a utilização do meu material biológico e dos meus dados;
- Que eu posso ter acesso a meu material biológico, assim como ter o direito de retirá-los do biorrepositório onde se encontrem armazenados, a qualquer momento;
- Que eu serei comunicado para conceder ou não autorização para uso do meu material biológico em projetos futuros.

() NECESSITO DE UM NOVO CONSENTIMENTO A CADA PESQUISA FUTURA, ASSIM AUTORIZO COLETAR INFORMAÇÕES DO MEU ENDEREÇO.

(Telefone: _____, Rua _____, nº _____, Bairro: _____)

() DISPENSO UM NOVO CONSENTIMENTO A CADA PESQUISA FUTURA.

- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo;

- Que eu poderei retirar a autorização da guarda do meu material biológico e dos dados, do biorrepositório;
- Que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer ônus ou prejuízo.
- Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) ESTÁ EM DUAS VIAS onde uma ficará em posse com o pesquisador responsável e A OUTRA VIA (COPIA) FICA COM A PARTICIPANTE DA PESQUISA, segundo a Resolução CNS 466/2012 itens IV.3.f e IV.5.d.
- Que a participante da pesquisa, você que está assinando o T.C.L.E. tem o tempo QUE QUISER para que possa refletir sobre sua participação na pesquisa. VOCÊ PODE CONSULTAR se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajuda-lo na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a Resolução CNS 466/2012 item IV.1.c.
- QUE PARA A PARTICIPANTE DA PESQUISA está garantida assistência imediata, emergencial, e sem ônus de qualquer espécie a participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite e assistência integral para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa, sendo garantido acompanhamento por meio de consulta com os especialistas colaboradores e das instituições parceiras desta pesquisa pelo tempo necessário, conforme item II.3.2 da Resolução CNS 466/2012.
- TOMEI CONHECIMENTO QUE se existirem irregularidades ou danos sofridos pela participação no estudo, estes devem ser reportados diretamente ao pesquisador e que este deverá informar qualquer evento adverso ao CEP imediatamente e ao patrocinador.
- QUE EU POSSO/tenho direito, na ocorrência de irregulares ou danos sofridos pela participação no estudo de buscar, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA.**

(Assinatura ou impressão datiloscópica da voluntária ou responsável legal. Rubricar as demais folhas).


Endereço da responsável pela pesquisa

Pesquisador: Karol Fireman de Farias

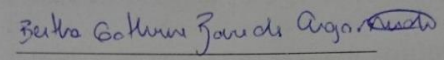
Instituição: Universidade Federal de Alagoas-UFAL Campus Arapiraca

Endereço: Rodovia AL 115, Km 6.5. CEP: 57300-970. Arapiraca-AL

Telefones p/contato: 82-99620-6444 / 98174-8192.



Profª Mca. Karol Fireman de Farias
CPF. 95960112434



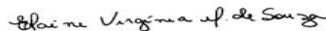
Nome e Assinatura do responsável pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)



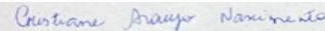
Prof. Dr. Luiz Carlos Caetano



Prof.ª Dr.ª Silvia Beatriz Beger Uchôa



Prof.ª Dr.ª Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo



Prof.ª Msc. Cristiane Araújo Nascimento



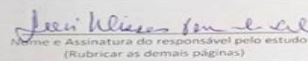
Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta



Prof.ª Dr.ª Tatiane Luciano Balliano



Prof.ª Dr.ª Ana Carolina Melo dos Santos



Nome e Assinatura do responsável pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)

Dr. José Ulisses Pereira da Silva

Arapiraca, _____ de _____ de _____.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):

Endereço: Prédio da Reitoria, 1º Andar, Universidade Federal de Alagoas/Campus A. C. Simões, Cidade Universitária. Telefone: 3214-1041. O CEP da UFAL está aberto para atendimento ao público de 8h às 12h, horário da manhã, de SEGUNDA A SEXTA.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) foi criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade, dignidade, visa salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa, e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa

dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 196/96, II.4). É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) do
ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO na FASE I**

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido das mulheres, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.” (Resolução. nº 466/12- IV, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,, tendo sido convidada a participar como voluntária do estudo “Estudo de tratamento de colo uterino”, recebi do Sr^a. Prof. Msc Karol Fireman de Farias, Dr^a. Tatiane Luciano Balliano, Prof^a. Dr^a. Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo, Dr^o Luiz Carlos Caetano, Msc Ana Caroline Melo da Silva, Dr^a. Silvia Beatriz Beger Uchôa, José Ulisses Pereira da Silva, Bertha Catherine Baere de Araújo Dr. Guilherme Pitta Benjamin Brandão Pitta e da aluna de doutorado Msc Cristiane Araújo Nascimento, da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) na Universidade Federal de Alagoas - UFAL, responsáveis por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

O objetivo principal será avaliar a viabilidade da incorporação de tecnologia como nova alternativa de tratamento tópico nas lesões do colo uterino na atenção básica de saúde, bem como desenvolver novas ferramentas para acompanhamento.

- Que o estudo se destina a investigar a segurança, tolerância (resposta da pomada ou gel reduzida), se existirá efeitos adversos (efeitos não esperados) da pomada ou gel aplicado no colo uterino.
- Que a importância deste estudo é a de melhor entender estes aspectos e gerar conhecimento para poder tratar de pessoas que sofram com lesão de colo uterino.
- Que os resultados que se desejam alcançar na FASE I são os seguintes: analisar os aspectos relacionados com a segurança, tolerabilidade e eficácia do fitoterápico; descrever perfil de saúde, sociodemográfico e econômico das mulheres sem lesão de colo uterino, monitorar e avaliar a situação de saúde; analisar a qualidade de vida das mulheres durante e após a aplicação da pomada e gel.

- Que esse estudo começará em 06/2017 e terminará em 06/2020.
- ESSA FASE I dos experimentos NÃO TEM O OBJETIVO DE TRATAR DOENÇAS e, portanto, não oferece tratamento ao paciente envolvido. AS PARTICIPANTES VOLUNTÁRIAS SÃO MULHERES SAUDÁVEIS (segundo avaliação clínica) e SEM LESÃO DE COLO UTERINO.
- Esta pesquisa justifica-se por não existir tratamento “não invasivo” para essas lesões, sendo amplamente usado ácido tricloroacético (ATA), apenas para lesões de baixo grau, e intervenções cirúrgicas (retirada de parte do colo uterino no formato de cone, conização) para lesões de alto grau, tornando o colo uterino mais curto e produzindo um maior risco de abortamento para as mulheres que no futuro pretendam engravidar.
- O projeto “ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO”: espera caracterizar as lesões e trata-las diminuindo a lesão e/ou interromper a evolução para as formas mais graves e até o câncer, podendo interromper a progressão e procedimentos mais invasivos e dolorosos, além de possibilitar redução dos gastos públicos e perdas de vidas. Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a pomada e gel no colo do útero, na cicatrização, eficácia no uso de barbatimão no processo de cicatrização, regeneração tecidual e informações referentes ao acompanhamento e suas possíveis correlações quanto à suscetibilidade para dificuldade de cicatrização, com hábitos de vida e análises biológicas. Obter na população estudada o período de cicatrização com o uso deste procedimento no colo uterino, onde individualmente NA FASE I NÃO TERÁ BENEFÍCIO DE CICATRIZAÇÃO DE LESÃO NO COLO UTERINO, PORÉM OS RESULTADOS DESTA FASE I possibilitarão uma alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino de fácil acesso com excelente custo benefício e identificar possíveis correlações.
- As informações obtidas desta pesquisa serão publicadas em congressos, jornais e revistas científicas, bem como, veiculadas em meios de acesso do público em geral, sempre respeitando o sigilo das participantes da pesquisa. Os produtos e serviços obtidos a partir desta pesquisa serão disponibilizados a toda a população, principalmente aos colaboradores do referido projeto.
- PARTICIPAR DESTA PESQUISA É UMA OPÇÃO e no caso de não aceitar participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa fica ASSEGURADO que não haverá perda de qualquer benefício no tratamento que estiver fazendo.

- Que a importância desta FASE I deste estudo é a de melhor entender estes aspectos relacionados à segurança e eficácia da pomada e gel. TERÁS como benefício contribuir na geração de conhecimento. Que pode colaborar no tratamento de pessoas que venham a desenvolver lesões do colo uterino.
- O medicamento fitoterápico que será utilizado na pomada e gel é conhecido popularmente como barbatimão, produto natural que está na Lista de plantas medicinais de interesse do SUS (Sistema Único de Saúde) – RENISUS, para USO GINECOLÓGICO. O nome científico é *Stryphnodendron adstringens*. Terá a versão da pomada e gel com ou sem nanopartículas metálicas de PRATA.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: As mulheres que concordarem participar da pesquisa irão preencher questionários simples sobre aspectos de qualidade de vida durante e após a aplicação da pomada e gel, aspectos sociodemográficos e econômicos, de situações de saúde e aspectos relacionados ao uso da pomada e gel. Após responderem aos questionários, as mulheres serão convidadas para coleta de material biológico (mucosa bucal). A coleta de mucosa bucal, células superficiais do colo uterino, sangue, imagem do colo para monitoramento dos aspectos do colo uterino, acesso ao prontuário para detectar doenças preexistentes por meio de registro de profissionais de saúde. Toda coleta de material biológico será feita com material descartável adequado, de maneira indolor (sem causar dor). Estas amostras serão submetidas à análises laboratoriais, citológicas e morfométricas (as imagens).
- Que eu participarei das seguintes etapas: Participarei do preenchimento dos questionários, e do fornecimento de material biológico (mucosa da bucal, células superficiais do colo uterino e sangue).
- Nesta FASE I as voluntárias poderão fazer parte de um dos grupos experimentais e controle (APLICAÇÃO DA POMADA E GEL, com ou sem nanopartículas de PRATA) ou placebo (substância sem efeito de remédio).
- NESTA PESQUISA estará envolvida uma equipe transdisciplinar, onde cada membro possui qualificação específica para desenvolver com qualidade as etapas propostas no presente projeto e terá acompanhamento segundo a descrição acima e TERÁ LIVRE ACESSO AS SUAS INFORMAÇÕES, DIREITO A SE RETIRAR DA PESQUISA A QUALQUER MOMENTO.
- Aplicação do medicamento fitoterápico será distribuída em SEIS GRUPOS, onde teremos o grupo experimental, controle e placebo. As participantes voluntárias

poderão ser alocadas/randomizadas (distribuídas nos grupos por sorteio realizado por meio de um programa de computador) em qualquer um dos grupos abaixo:

- 1. Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);
- 2. Aplicação no colo uterino de pomada e gel ginecológica de barbatimão;
- 3. Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com nanopartículas de prata com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);
- 4. Aplicação no colo uterino de pomada e gel, com nanopartículas de prata ginecológica de barbatimão;
- 5. Aplicação no canal vaginal de placebo com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);
- 6. Aplicação no colo uterino de pomada e gel ginecológica com placebo (creme sem princípio ativo).
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: a participante que aceitar participar da pesquisa cede/fornece células epiteliais para diagnósticos laboratoriais e análises histológicas, também serão analisadas amostras de sangue, células epiteliais da mucosa bucal, região perineal (local entre está a genital externa/partes íntimas e onde sai às fezes), vulva (genital externa conhecida popularmente como “partes íntimas”), vagina (genital interna conhecida como partes íntimas de dentro) e/ou colo do útero. O estudo consistirá ainda em entrevista semiestruturada, avaliação de saúde, exames laboratoriais, exames ginecológicos, registro fotográfico do colo uterino para análise morfométrica das imagens e acompanhamento do tratamento, acesso ao seu prontuário e aplicação de pomada e gel de barbatimão no colo uterino com aplicações durante a semana, por no máximo seis semanas e acompanhamento, pós-aplicação da pomada e gel: aos trinta dias, após cinco meses e aos onze meses da última aplicação da pomada e gel.
- Assim como num exame ginecológico periódico, existe apenas um desconforto no momento da observação do colo do útero, de onde será feita coleta de células superficiais e coleta de secreção vaginal (caso exista) e na retirada e inserção da

pomada e gel no colo. Imediatamente após a aplicação da pomada e gel existe a possibilidade de ocorrer uma leve sensação de ardência por alguns segundos.

- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: Constrangimento/timidez ao ser convidado, cansaço/irritação ao responder todos os questionários e o desconforto.
 - Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são: cansaço/exaustão e irritação em responder os questionários.
 - Os riscos relacionados à coleta de sangue, que não faz parte do exame ginecológico periódico, são: leve desconforto no momento da coleta, e possibilidade de surgimento de um pequeno trauma no local da coleta que passa após 24 a 48 horas. Sobre a coleta de material do colo um pequeno trauma provocado pela escova, usada na citologia, mas que desaparecerá após 24 horas. Os riscos à minha saúde física e mental são mínimos.
- Com isto, encerra-se a minha participação neste estudo.
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: encaminhamento e monitoramento de um profissional qualificado especialista em ginecologia, acompanhamento com enfermeiros, os resultados dos exames e os resultados da pesquisa.
 - Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: serei acompanhado pelo pesquisador responsável durante o preenchimento dos questionários e da coleta de material biológico e aplicação do gel e pomada, com ou sem nanopartículas de prata, ou placebo.
 - Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
 - Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

TENHO CONHECIMENTO QUE:

- Que o estudo não acarretará nenhuma despesa para a participante da pesquisa.
- Que eu serei indenizado (cobertura material) por qualquer reparação a dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa conforme as leis vigentes no país, segundo a resolução 466/12, item IV. 3, alínea g e h, e a Resolução CNS N° 466 de 2012, item II.21. Que serei ressarcido o que foi gasto com transporte e

alimentação, exclusivamente do participante da pesquisa e seus acompanhantes, quando necessário. Na forma de lanche oferecido antes da participante entrar no ambulatório onde será realizada a aplicação da pomada e gel, e receberá o valor equivalente de vales transportes gastos para se deslocar até o local da pesquisa, do acompanhante também, se necessário.

- Que eu serei informada sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que eu desejar será fornecido esclarecimentos sobre qualquer etapa da mesma.
- Que eu posso ou não autorizar a coleta de material biológico pelos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa.
- Que a minha participação na pesquisa não me trará nenhuma despesa quanto ao GASTO COM A PESQUISA;
- Que eu serei indenizada (cobertura material) por qualquer reparação a dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa conforme as leis vigentes no país, segundo a resolução 466/12, item IV. 3, alínea g e h.
- A participante desta pesquisa terá garantida a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa, onde todas as amostras receberão um código para os manuseios e análises dos dados.
- Que caso ocorra algum dano a minha saúde física ou psicológica, receberei assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário, além do acompanhamento de profissionais de saúde referência em ginecologia durante e após a aplicação da pomada e gel, também serei encaminhada (se necessário) para atendimento no Centro de Atenção Psicossocial Nise da Silveira - CAPS, localizado no município de Arapiraca (casos graves) ou atendimento no Centro de Referência e Assistência em Saúde de Arapiraca – CRIA (casos leves), localizado no mesmo município, para cuidados de saúde mental e cuidados físicos.
- Que este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) ESTÁ EM DUAS VIAS onde uma ficará em posse com o pesquisador responsável e A OUTRA VIA (CÓPIA) FICARÁ COM A PARTICIPANTE DA PESQUISA, segundo a Resolução CNS 466/2012 itens IV.3.f e IV.5.d.
- Que TOMEI CONHECIMENTO que se existirem irregularidades ou danos sofridos pela participação no estudo, estes devem ser reportados diretamente ao pesquisador e que este deverá informar qualquer evento adverso ao CEP imediatamente e ao patrocinador.

- Que EU POSSO/TENHO DIREITO, na ocorrência de irregulares ou danos sofridos pela participação no estudo buscar, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA.**

Participante-voluntária, nome completo com letra legível:

Endereço d(os,as) responsável(e,as) pela pesquisa:

Instituição: Universidade Federal de Alagoas - UFAL *Campus Arapiraca*

Endereço: Rodovia AL 115, Km 6.5

CEP: 57300-970. Arapiraca-AL. **Telefones p/contato:** 82-99620-6444 / 98174-8192.

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas:

Prédio da Reitoria, 1º Andar, *Campus A. C. Simões*, Cidade Universitária.

Telefone: 3214-1041

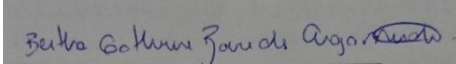
O CEP está aberto para atendimento ao público das 8h às 12h, horário da manhã, de SEGUNDA À SEXTA.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) foi criado para defender os interesses das mulheres em sua integridade, dignidade, visa salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa, e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 196/96, II.4). É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

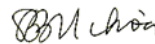
Arapiraca, _____ de _____ de _____.

(Assinatura ou impressão datiloscópica da voluntária
ou responsável legal (Rubricar as demais folhas))


Profª Mcs. Karol Fireman de Farias
CPF. 95960112434

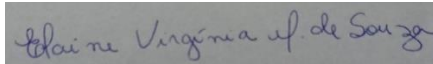

Nome e Assinatura do responsável pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)

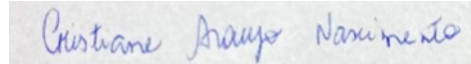




Profº Dr. Luiz Carlos Caetano

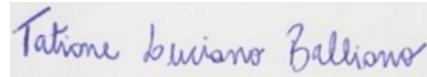
Profª Drª Silvia Beatriz Beger Uchôa





Profª. Drª. Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo Profª. Msc. Cristiane Araújo Nascimento

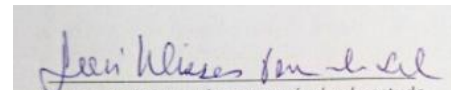




Profº. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta Balliano

Profª. Drª. Tatiane Luciano




Nome e Assinatura do responsável pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)

Profª. Drª^{anda} Ana Caroline Melo dos Santos Silva

Dr. José Ulisses Pereira da Silva

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) do

ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO na FASE II

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido das mulheres, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à

participação na pesquisa.” (Resolução. nº 466/12- IV, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,, tendo sido convidada a participar como voluntária do estudo “Estudo de tratamento de colo uterino”, recebi do Sr^a. Prof. Msc Karol Fireman de Farias, Dr^a. Tatiane Luciano Balliano, Prof^a. Dr^a. Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo, Dr^o Luiz Carlos Caetano, Msc Ana Caroline Melo da Silva, Dr^a. Silvia Beatriz Beger Uchôa, José Ulisses Pereira da Silva, Bertha Catherine Baere de Araújo Dr. Guilherme Pitta Benjamin Brandão Pitta e da aluna de doutorado Msc Cristiane Araújo Nascimento, da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) na Universidade Federal de Alagoas - UFAL, responsáveis por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

O objetivo principal será avaliar a viabilidade da incorporação de tecnologia como nova alternativa de tratamento tópico nas lesões do colo uterino na atenção básica de saúde, bem como desenvolver novas ferramentas para acompanhamento.

- Que o estudo se destina a tratar lesões de colo de útero e avaliar a viabilidade da pomada e gel com e sem nanopartículas de prata como uma nova alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino. Este estudo é com voluntárias com lesões de colo de útero.
- Que a importância deste estudo é a de melhor entender estes aspectos e gerar conhecimento para poder tratar de mulheres que sofram com lesão de colo uterino.
- Que os resultados que se desejam alcançar na FASE II são os seguintes: analisar os aspectos relacionados ao tratamento de lesões de colo uterino com fitoterápico; descrever o perfil de saúde, sociodemográfico e econômico das mulheres com lesão de colo uterino, monitorar e avaliar a situação de saúde; analisar a qualidade de vida das mulheres durante e após a aplicação da pomada e gel; caracterizar o colo uterino com lesão antes e após aplicação do fitoterápico.
- Avaliar o índice e a taxa de cicatrização de lesões do colo uterino comparando os resultados com o fitoterápico, com o fitoterápico com nanopartículas, utilizando aplicador ou cobertura com fitoterápico em relação a um placebo;

estabelecer o regime de aplicação do fitoterápico e a existência de resposta terapêutica ou preventiva; identificar a suscetibilidade a cicatrização e suas correlações.

- Que esse estudo começará em 06/2017 e terminará em 06/2020.
- ESSA FASE II dos experimentos TEM O OBJETIVO DE TRATAR lesão de colo uterino, contudo não interrompe o tratamento convencional dado pelo ginecologista. AS PARTICIPANTES VOLUNTÁRIAS SÃO MULHERES SAUDÁVEIS (segundo avaliação clínica) e com LESÃO DE COLO UTERINO.
- Esta pesquisa justifica-se por não existir tratamento “não invasivo” para essas lesões, sendo amplamente usado ácido tricloroacético (ATA), apenas para lesões de baixo grau, e intervenções cirúrgicas (retirada de parte do colo no formato de cone, conização) para lesões de alto grau, tornando o colo mais curto e produzindo um maior risco de abortamento para as mulheres que no futuro pretendam engravidar.
- O projeto “ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO”: espera caracterizar as lesões e trata-las diminuindo a lesão e/ou interromper a evolução para as formas mais graves e até o câncer, podendo interromper a progressão e procedimentos mais invasivos e dolorosos, além de possibilitar redução dos gastos públicos e perdas de vidas. Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a pomada e gel no colo, na cicatrização, eficácia no uso de barbatimão no processo de cicatrização, regeneração tecidual e informações referentes ao acompanhamento e suas possíveis correlações quanto à suscetibilidade para dificuldade de cicatrização, com hábitos de vida e análises biológicas. Obter na população estudada o período de cicatrização com o uso deste procedimento no colo uterino, onde individualmente na FASE II os resultados da pesquisa possibilitarão uma alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino de fácil acesso com excelente custo benefício e identificar possíveis correlações.
- As informações obtidas desta pesquisa serão publicadas em congressos, jornais e revistas científicas, bem como, veiculadas em meios de acesso do público em geral, sempre respeitando o sigilo das participantes da pesquisa. Os produtos e serviços obtidos a partir desta pesquisa serão disponibilizados a toda a população, principalmente aos colaboradores do referido projeto.

- PARTICIPAR DESTA PESQUISA É UMA OPÇÃO e no caso de não aceitar participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa fica ASSEGURADO que não haverá perda de qualquer benefício no tratamento que estiver fazendo.
- Que a importância desta FASE II deste estudo é a de melhor entender estes aspectos relacionados ao tratamento de lesões de colo uterino com fitoterápico barbatimão na forma de pomada e gel. TERÁS como benefício contribuir na geração de conhecimento. Que pode colaborar no tratamento de pessoas que venham a desenvolver lesões do colo uterino.
- O medicamento fitoterápico que será utilizado na pomada e gel é conhecido popularmente como barbatimão, produto natural que está na lista de plantas medicinais de interesse do SUS (Sistema Único de Saúde) – RENISUS, para USO GINECOLÓGICO. O nome científico é *Stryphnodendron adstringens*. Terá a versão da pomada e gel com ou sem nanopartículas metálicas de PRATA.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: As mulheres que concordarem participar da pesquisa irão preencher questionários simples sobre aspectos de qualidade de vida durante e após a aplicação da pomada e gel, aspectos sociodemográficos e econômicos, de situações de saúde e aspectos relacionados ao uso da pomada e gel. Após responderem aos questionários, as mulheres serão convidadas para coleta de material biológico (mucosa bucal). A coleta de mucosa bucal, células superficiais do colo uterino, sangue, imagem do colo para monitoramento dos aspectos do colo uterino, acesso ao prontuário para detectar doenças preexistentes por meio de registro de profissionais de saúde. Toda coleta de material biológico será feita com material descartável adequado, de maneira indolor (sem causar dor). Estas amostras serão submetidas a análises laboratoriais, citológicas e morfométricas (as imagens).
- Que eu participarei das seguintes etapas: Participarei do preenchimento dos questionários, e do fornecimento de material biológico (mucosa bucal, células superficiais do colo uterino e sangue).
- Nesta FASE II as voluntárias poderão fazer parte de um dos grupos experimentais e controle (APLICAÇÃO DA POMADA E GEL, com ou sem nanopartículas de PRATA) ou placebo (substância sem efeito de remédio).

- NESTA PESQUISA estará envolvida uma equipe transdisciplinar, onde cada membro possui qualificação específica para desenvolver com qualidade as etapas propostas no presente projeto e terá acompanhamento segundo a descrição acima e TERÁ LIVRE ACESSO AS SUAS INFORMAÇÕES, DIREITO A SE RETIRAR DA PESQUISA A QUALQUER MOMENTO.
- Aplicação do medicamento fitoterápico será distribuída em CINCO GRUPOS, onde teremos o grupo experimental, controle e placebo. As participantes voluntárias poderão ser alocadas/randomizadas (distribuídas nos grupos por sorteio realizado por meio de um programa de computador) em qualquer um dos grupos abaixo:
- Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal colo uterino);
- Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com nanopartículas de prata com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal);
- Aplicação no colo do útero de pomada ginecológica de barbatimão com cobertura composta por gel de barbatimão;
- Aplicação no colo do útero de pomada ginecológica de barbatimão com nanopartículas de prata com cobertura composta por gel de barbatimão e nanopartículas de prata;
- Aplicação no canal vaginal de placebo com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal);
- Aplicação no colo do útero de placebo (creme sem princípio ativo) com cobertura composta por gel sem substância.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: a mulher que aceitar participar da pesquisa cede/fornece células epiteliais para diagnósticos laboratoriais e análises histológicas, também serão analisadas amostras de sangue, células epiteliais da mucosa bucal, região perineal (local entre a genital externa/partes íntimas e onde sai às fezes), vulva (genital externa conhecida popularmente como “partes íntimas”), vagina (genital interna conhecida como partes íntimas de dentro) e/ou colo do útero. O estudo consistirá ainda em entrevista semiestruturada, avaliação de saúde, exames laboratoriais, exames

ginecológicos, registro fotográfico do colo uterino para análise morfométrica das imagens e acompanhamento do tratamento, acesso ao seu prontuário e aplicação de pomada e gel de barbatimão no colo uterino com aplicações durante a semana, por no máximo seis semanas e acompanhamento pós-aplicação da pomada e gel: aos trinta dias, após cinco meses e aos onze meses da última aplicação da pomada e gel.

- Assim como num exame ginecológico periódico, existe apenas um desconforto no momento da observação do colo do útero, de onde será feita coleta de células superficiais e coleta de secreção vaginal (caso exista) e na retirada e inserção da pomada e gel no colo. Imediatamente após a aplicação da pomada e gel existe a possibilidade de ocorrer uma leve sensação de ardência por alguns segundos.
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: Constrangimento/timidez ao ser convidada, cansaço/irritação ao responder todos os questionários e o desconforto.
- Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são: cansaço/exaustão e irritação em responder os questionários.
- Os riscos relacionados à coleta de sangue, que não faz parte do exame ginecológico periódico, são: leve desconforto no momento da coleta, e possibilidade de surgimento de um pequeno trauma no local da coleta que passa após 24 a 48 horas. Sobre a coleta de material do colo uterino um pequeno trauma provocado pela escova, usada na citologia, mas que desaparecerá após 24 horas. Os riscos à minha saúde física e mental são mínimos.

Com isto, encerra-se a minha participação neste estudo.

- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: encaminhamento e monitoramento de um profissional qualificado especialista em ginecologia, acompanhamento com enfermeiros, os resultados dos exames e os resultados da pesquisa.
- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: serei acompanhada pelo pesquisador responsável durante o preenchimento dos questionários e da coleta de material biológico e aplicação do gel e pomada, com ou sem nanopartículas, ou placebo.

- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

TENHO CONHECIMENTO QUE:

- Que o estudo não acarretará nenhuma despesa para a participante da pesquisa.
- Que eu serei indenizada (cobertura material) por qualquer reparação a dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa conforme as leis vigentes no país, segundo a resolução 466/12, item IV. 3, alínea g e h, e a Resolução CNS N° 466 de 2012, item II.21.
- Que serei ressarcida o que foi gasto com transporte e alimentação, exclusivamente a participante da pesquisa e seu acompanhante, quando necessário. Na forma de lanche oferecido antes da participante da pesquisa entrar no ambulatório onde será realizada a aplicação da pomada e gel, e receberá o valor equivalente de vales transportes gastos para se deslocar até o local da pesquisa, do acompanhante também, se necessário.
- Que eu serei informada sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que eu desejar será fornecido esclarecimentos sobre qualquer etapa da mesma.
- Que eu posso ou não autorizar a coleta de material biológico pelos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa.
- Que a minha participação na pesquisa não me trará nenhuma despesa quanto ao GASTO COM A PESQUISA.
- A participante desta pesquisa terá garantida a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa, onde todas as amostras receberão um código para os manuseios e análises dos dados.
- Que caso ocorra algum dano a minha saúde física ou psicológica, receberei assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário, além do acompanhamento de profissionais de saúde referência em ginecologia durante e após a aplicação da pomada e gel, também serei encaminhada (se necessário) para atendimento no Centro de Atenção Psicossocial Nise da Silveira - CAPS, localizado no município de Arapiraca (casos graves) ou

atendimento no Centro de Referência e Assistência em Saúde de Arapiraca – CRIA (casos leves), localizado no mesmo município, para cuidados de saúde mental e cuidados físicos.

- Que este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) ESTÁ EM DUAS VIAS onde uma ficará em posse com o pesquisador responsável e A OUTRA VIA (CÓPIA) FICARÁ COM A PARTICIPANTE DA PESQUISA, segundo a Resolução CNS 466/2012 itens IV.3.f e IV.5.d.
- Que TOMEI CONHECIMENTO que se existirem irregularidades ou danos sofridos pela participação no estudo, estes devem ser reportados diretamente ao pesquisador e que este deverá informar qualquer evento adverso ao CEP imediatamente e ao patrocinador.
- Que EU POSSO/TENHO DIREITO, na ocorrência de irregulares ou danos sofridos pela participação no estudo buscar, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA.**

Participante-voluntária, nome completo com letra legível:

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa:

Instituição: Universidade Federal de Alagoas-UFAL Campus Arapiraca

Endereço: Rodovia AL 115, Km 6.5

CEP: 57300-970. Arapiraca-AL. **Telefones p/contato:** (82) 99620-6444 / (82) 98174-8192.

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

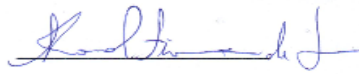
**Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas:
Prédio da Reitoria, 1º Andar, *Campus A. C. Simões*, Cidade Universitária.
Telefone: 3214-1041**

**O CEP está aberto para atendimento ao público das 8h às 12h, horário da
manhã, de SEGUNDA À SEXTA.**

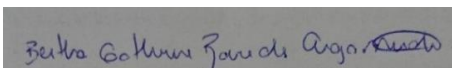
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) foi criado para defender os interesses das mulheres em sua integridade, dignidade, visa salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa, e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 196/96, II.4). É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Arapiraca, _____ de _____ de _____.

(Assinatura ou impressão datiloscópica da voluntária ou responsável legal (Rubricar as demais folhas)



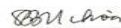
Profª Msc. Karol Fireman de Farias
CPF. 95960112434



Nome e Assinatura do responsável pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)



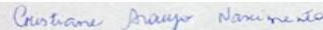
Prof. Dr. Luiz Carlos Caetano



Prof.ª Dr.ª Silvia Beatriz Beger Uchôa



Prof.ª Dr.ª Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo



Prof.ª Msc. Cristiane Araújo Nascimento



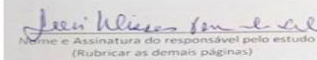
Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta



Prof.ª Dr.ª Tatiane Luciano Balliano



Prof.ª Dr.ª Ana Caroline Melo dos Santos



Dr. José Ulisses Pereira da Silva

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) do
ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO na FASE I:
Coleta, Depósito e Armazenamento de Materiais Biológicos e dados
coletados**

*“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência (PERMISSÃO/PARTICIPAÇÃO) à participação na pesquisa.”
(Resolução. nº 466/12- IV, do Conselho Nacional de Saúde).*

Eu, tendo sido convidada a **PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIA** do estudo “**ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO**”, tendo sido convidada a participar como voluntária do estudo “Estudo de tratamento de colo uterino”, recebi do Sr^a. Prof. Msc Karol Fireman de Farias, Dr^a. Tatiane Luciano Balliano, Prof^a. Dr^a. Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo, Dr^o Luiz Carlos Caetano, Msc Ana Caroline Melo da Silva, Dr^a Silvia Beatriz Beger Uchôa, José Ulisses Pereira da Silva, Bertha Catherine Baere de Araújo, Dr. Guilherme Pitta Benjamin Brandão Pitta e da aluna de doutorado Msc Cristiane Araújo Nascimento, da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) na Universidade Federal de Alagoas - UFAL, responsáveis por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas as seguintes **INFORMAÇÕES** relacionadas à coleta, depósito e armazenamento (GUARDAR) do material biológico e dados coletados:

O objetivo principal será avaliar a viabilidade da incorporação de tecnologia como nova alternativa de tratamento tópico nas lesões do colo uterino na atenção básica de saúde, bem como desenvolver novas ferramentas para acompanhamento.

- Que o estudo se destina a avaliar a **SEGURANÇA, TOLERÂNCIA** (resposta da pomada ou gel reduzida), se existirá **EFEITOS ADVERSOS** (efeitos não esperados) da pomada ou gel aplicado no colo uterino;
- **ESSA FASE I** dos experimentos **NÃO TEM O OBJETIVO DE TRATAR DOENÇAS** e, portanto, não oferece tratamento ao paciente envolvido. **AS PARTICIPANTES VOLUNTÁRIAS SÃO MULHERES SAUDÁVEIS** (segundo avaliação clínica) e **SEM LESÃO DE COLO UTERINO**;

- Esta pesquisa justifica-se por não existir tratamento “não invasivo” para essas lesões, sendo amplamente usado ácido tricloroacético (ATA), apenas para lesões de baixo grau, e intervenções cirúrgicas (retirada de parte do colo no formato de cone, conização) para lesões de alto grau, tornando o colo mais curto e produzindo um maior risco de abortamento para as mulheres que no futuro pretendam engravidar;
- O projeto “ESTUDO DE TRATAMENTO DE COLO UTERINO”: espera caracterizar as lesões e trata-las diminuindo a lesão e/ou interromper a evolução para as formas mais graves e até o câncer, podendo interromper a progressão e procedimentos mais invasivos e dolorosos, além de possibilitar redução dos gastos públicos e perdas de vidas. Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a pomada e gel no colo, na cicatrização, eficácia no uso de barbatimão no processo de cicatrização, regeneração tecidual e informações referentes ao acompanhamento e suas possíveis correlações quanto à suscetibilidade para dificuldade de cicatrização, com hábitos de vida e análises biológicas. Obter na população estudada o período de cicatrização com o uso deste procedimento no colo uterino, onde individualmente NA FASE I NÃO TERÁ BENEFÍCIO DE CICATRIZAÇÃO DE LESÃO NO COLO UTERINO, PORÉM OS RESULTADOS DESTA FASE I possibilitarão uma alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino de fácil acesso com excelente custo benefício e identificar possíveis correlações.
- As informações obtidas desta pesquisa serão publicadas em congressos, jornais e revistas científicas, bem como, veiculadas em meios de acesso do público em geral, sempre respeitando o sigilo dos participantes da pesquisa. Os produtos e serviços obtidos a partir desta pesquisa serão disponibilizados a toda a população, principalmente aos colaboradores do referido projeto.
- PARTICIPAR DESTA PESQUISA É UMA OPÇÃO e no caso de não aceitar participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa fica ASSEGURADO que não haverá perda de qualquer benefício no tratamento que estiver fazendo.
- Que a importância desta FASE I deste estudo é a de melhor entender estes aspectos relacionados à segurança e eficácia da pomada e gel. TERÁS como benefício contribuir na geração de conhecimento. Que pode colaborar no tratamento de pessoas que venham a desenvolver lesões do colo uterino.

- O medicamento fitoterápico que será utilizado na pomada e gel é conhecido popularmente como barbatimão, produto natural que está na Lista de plantas medicinais de interesse do SUS (Sistema Único de Saúde) – RENISUS, para USO GINECOLÓGICO. O nome científico é *Stryphnodendron adstringens*. Terá a versão da pomada e gel com ou sem nano partículas metálicas de PRATA.
- Nesta FASE I as voluntárias poderão fazer parte de um dos grupos experimentais e controle (APLICAÇÃO DA POMADA E GEL, com ou sem nanopartículas de PRATA) ou placebo (substância sem efeito de remédio). □ NESTA PESQUISA estará envolvida uma equipe transdisciplinar, onde cada membro possui qualificação específica para desenvolver com qualidade as etapas propostas no presente projeto e terá acompanhamento segundo a descrição acima e TERÁ LIVRE ACESSO AS SUAS INFORMAÇÕES, DIREITO A SE RETIRAR DA PESQUISA A QUALQUER MOMENTO.
- Aplicação do medicamento fitoterápico será distribuída em TRÊS GRUPOS, onde teremos o grupo experimental, controle e placebo. As participantes voluntárias poderão ser alocadas/randomizadas (distribuídas nos grupos por sorteio realizado por meio de um programa de computador) em qualquer um dos grupos abaixo:
- Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal);
- Aplicação no canal vaginal de pomada ginecológica de barbatimão com nanopartículas de prata com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal);
- Aplicação no canal vaginal de placebo com auxílio de aplicador de creme/pomada ginecológica (utilizado para inserir pomada/creme no interior do canal vaginal).
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: a participante que aceitar participar da pesquisa cede/fornecer células epiteliais para diagnósticos laboratoriais e análises histológicas, também serão analisadas amostras de sangue, células epiteliais da mucosa bucal, região perineal (local entre está a genital externa/partes íntimas e onde sai às fezes), vulva (genital externa conhecida popularmente como “partes íntimas”), vagina (genital interna

conhecida como partes íntimas de dentro) e/ou colo do útero. O estudo consistirá ainda em entrevista semiestruturada, avaliação de saúde, exames laboratoriais, exames ginecológicos, registro fotográfico do colo uterino para análise morfométrica e acompanhamento do tratamento, acesso ao seu prontuário e aplicação de pomada e gel de barbatimão no colo uterino com aplicações durante a semana, por no máximo seis semanas e acompanhamento, pós-aplicação da pomada e gel: aos trinta dias, após cinco meses e aos onze meses da última aplicação da pomada e gel.

- Assim como num exame ginecológico periódico, existe apenas um desconforto no momento da observação do colo do útero, de onde será feita coleta de células superficiais e coleta de secreção vaginal (caso exista) e na retirada e inserção da pomada e gel no colo. Imediatamente após a aplicação da pomada e gel existe a possibilidade de ocorrer uma leve sensação de ardência por alguns segundos. Os riscos relacionados à coleta de sangue, que não faz parte do exame ginecológico periódico, são: leve desconforto no momento da coleta, e possibilidade de surgimento de um pequeno trauma no local da coleta que passa após 24 a 48 horas. Sobre a coleta de material do colo um pequeno trauma provocado pela escova, usada na citologia, mas que desaparecerá após 24 horas. Os riscos à minha saúde física e mental são mínimos.
- **INFORMAMOS QUE os materiais cedidos/fornecidos serão arquivados (guardados), SE VOCÊ ACEITAR, no Laboratório de Biologia Molecular e de Expressão Gênica (LABMEG) da Universidade Federal de Alagoas/Campus Arapiraca no município de Arapiraca – AL, até o final da pesquisa e armazenado pelo período de 5 (cinco) anos para, nos casos necessários de comprovação/repetição das análises solicitadas por periódicos (revistas que serão publicados os resultados analisados), REPETIR AS ANÁLISES (justificativa conforme a Resolução CNS 441/11, itens 2.I e 12) e ao FINAL DO PRAZO SERÁ DESCARTADO (caso o participante não requeira o material antes) e caso o participante da pesquisa não tenha autorizado novas pesquisas ,“PRÉVIAMENTE SUBMETIDAS E AUTORIZADAS PELO COMITÊ DE ÉTICA”, conforme a Resolução CNS 441/11, itens 2.II e 6; Portaria MS 2.201/11, Capítulo II Artigo 5º e Capítulo III, Artigo 8º. TENDO ASSIM QUE O PESQUISADOR RESPONSÁVEL POR ESSA NOVA POSSÍVEL PESQUISA APRESENTAR TODO O PROJETO DE PESQUISA AO PARTICIPANTE**

(Resolução CNS 441/11, item 6 e Portaria MS 2.201/11, capítulo II, artigo 5 e capítulo IV, seção II, artigos 17, 18 e 22).

TENHO CONHECIMENTO QUE:

- Que eu serei indenizado (cobertura material) por qualquer reparação a dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa conforme as leis vigentes no país, segundo a resolução 466/12, item IV. 3, alínea g e h, e a Resolução CNS N° 466 de 2012, item II.21. Que serei ressarcido o que foi gasto com transporte e alimentação, exclusivamente do participante da pesquisa e seus acompanhantes, quando necessário. Na forma de lanche oferecido antes da participante entrar no ambulatório onde será realizada a aplicação da pomada e gel, e receberá o valor equivalente de vales transportes gastos para se deslocar até o local da pesquisa, do acompanhante também, se necessário.
- Que eu serei informada sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que eu desejar será fornecido esclarecimentos sobre qualquer etapa da mesma.
- Que eu posso ou não autorizar a coleta de material biológico pelos pesquisadores responsáveis por essa pesquisa.
- Que a minha participação na pesquisa não me trará nenhuma despesa quanto ao GASTO COM A PESQUISA;
- Que eu serei indenizada (cobertura material) por qualquer reparação a dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa conforme as leis vigentes no país, segundo a resolução 466/12, item IV. 3, alínea g e h.
- A participante desta pesquisa terá garantida a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa, onde todas as amostras receberão um código para os manuseios e análises dos dados.

() AUTORIZO A COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

() NÃO AUTORIZO A COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

- Que eu posso autorizar ou não o armazenamento do meu material biológico no biorrepositório (guarda temporariamente o material biológico coletado) do “ESTUDO DO TRATAMENTO DE COLO UTERINO” do Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica da Universidade Federal de Alagoas - *Campus* Arapiraca e a utilização do mesmo no âmbito desta pesquisa, pelos

pesquisadores responsáveis. Esse armazenamento ocorrerá por um período de 05 anos.

() AUTORIZO O DEPÓSITO E O ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO COLETADO.

() NÃO AUTORIZO O DEPÓSITO E O ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO COLETADO.

- Que eu posso ter conhecimento dos resultados obtidos com a utilização do meu material biológico e dos meus dados.
- Que eu posso ter acesso a meu material biológico, assim como ter o direito de retirá-los do biorrepositório onde se encontrem armazenados, a qualquer momento.
- Que eu serei comunicado para conceder ou não autorização para uso do meu material biológico em projetos futuros.

() NECESSITO DE UM NOVO CONSENTIMENTO A CADA PESQUISA FUTURA, ASSIM AUTORIZO COLETAR INFORMAÇÕES DO MEU ENDEREÇO.

(Telefone: _____,

Rua _____, nº _____,

Bairro: _____

() DISPENSO UM NOVO CONSENTIMENTO A CADA PESQUISA FUTURA.

- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo; que eu poderei retirar a autorização da guarda do meu material biológico e dos dados, do biorrepositório; e que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer ônus ou prejuízo.
- Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.) ESTÁ EM DUAS VIAS onde uma ficará em posse com o pesquisador responsável e A OUTRA VIA (COPIA) FICA COM A PARTICIPANTE DA PESQUISA, segundo a Resolução CNS 466/2012 itens IV.3.f e IV.5.d.
- Que a participante da pesquisa, você que está assinando o T.C.L.E. ,tem o tempo QUE QUISER para que possa refletir sobre sua participação na pesquisa. VOCÊ PODE CONSULTAR se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajuda-lo na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a Resolução CNS 466/2012 item IV.1.c.

- QUE PARA A PARTICIPANTE DA PESQUISA está garantida assistência imediata, emergencial, e sem ônus de qualquer espécie a participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite e assistência integral para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa, sendo garantido acompanhamento por meio de consulta com os especialistas colaboradores e das instituições parceiras desta pesquisa pelo tempo necessário, conforme item II.3.2 da Resolução CNS 466/2012.
- TOMEI CONHECIMENTO QUE se existirem irregularidades ou danos sofridos pela participação no estudo, estes devem ser reportados diretamente ao pesquisador e que este deverá informar qualquer evento adverso ao CEP imediatamente e ao patrocinador.
- QUE EU POSSO/tenho direito, na ocorrência de irregulares ou danos sofridos pela participação no estudo buscar, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas.
- Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA.**

(Assinatura ou impressão datiloscópica da voluntária ou responsável legal.
Rubricar as demais folhas).

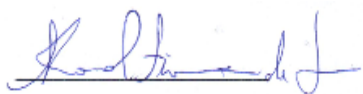
Endereço da responsável pela pesquisa

Pesquisador: Karol Fireman de Farias

Instituição: Universidade Federal de Alagoas-UFAL Campus Arapiraca

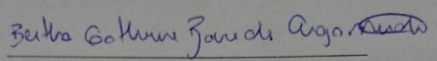
Endereço: Rodovia AL 115, Km 6.5. CEP: 57300-970. Arapiraca-AL

Telefones p/contato: 82-99620-6444 / 98174-8192.



Profª Mca. Karol Fireman de Farias

CPF. 95960112434



Nome e Assinatura do responsável pelo estudo
(Rubricar as demais páginas)

	
<u>Prof. Dr. Luiz Carlos Caetano</u>	<u>Prof. Dr.ª Silvia Beatriz Beger Uchôa</u>
	
<u>Prof. Dr. Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo</u>	<u>Prof. Msc. Cristiane Araújo Nascimento</u>
	
<u>Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta</u>	<u>Prof. Dr.ª Tatiane Luciano Balliano</u>
	
<u>Prof. Dr.ª Ana Caroline Melo dos Santos</u>	<u>Dr. José Ulisses Pereira da Silva</u>

Arapiraca, _____ de _____ de _____.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):

- Endereço: Prédio da Reitoria, 1º Andar, Campus A. C. Simões, Cidade Universitária. Telefone: 3214-1041. O CEP da UFAL está aberto para atendimento ao público de 8h às 12h, horário da manhã, de SEGUNDA A SEXTA.
- **COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)** foi criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade, dignidade, visa salvaguardar os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa, e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 196/96, II.4). É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

ANEXOS

ANEXO A - ARTIGOS EM COLABORAÇÃO

Colo Saudável: Aplicativo Móvel para Prevenção do Câncer do Colo do Útero

Healthy Cervix: Mobile App for Cervical Cancer Prevention

Renan M. da Silva¹, Denise M. da Silva², Cristiane A. Nascimento^{2,3}, Guilherme B. B. Pitta³, Tatiane L. Balliano⁴, Ricardo A. Afonso¹, Karol F. de Farias², Elthon Alex da S. Oliveira¹

¹Departamento de Ciência da Computação – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Arapiraca, AL – Brasil

²Departamento de Enfermagem – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Arapiraca, AL – Brasil

³Programa de Pós-Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) Ponto
Focal Alagoas - Maceió, AL – Brasil

⁴Instituto de Química e Biotecnologia – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió, AL – Brasil

{renan.macedo50@hotmail.com} denise.macedo15@hotmail.com,
crisnasci@arapiraca.ufal.br, guilhermebbpitta@gmail.com,
tlb@qui.ufal.br, afonso055@gmail.com, karolfireman@hotmail.com,
elthon@arapiraca.ufal.br

Abstract. *The main strategies to control cervical cancer are prevention and early diagnosis, focusing on the identification of risk factors such as: HPV infection, smoking, age, among others. This paper aims to describe the development of a mobile application to assist in the prevention and identification of risk factors for cervical cancer. In this sense, this study is based on the need to identify risk factors for this pathology in order to adopt preventive measures, thus being a useful tool for the use of the female population in general, contributing to the early diagnosis and Cervical cancer prevention.*

Keywords: *Mobile application. Programming. Women's Health. Cervical cancer.*

Resumo. *As principais estratégias de controle do câncer do colo uterino são a prevenção e o diagnóstico precoce, tendo como foco a identificação dos fatores de risco, tais como: Infecção por HPV, tabagismo, idade, entre outros. O presente trabalho tem como objetivo descrever o desenvolvimento de um aplicativo móvel auxiliar na prevenção e identificação de fatores de risco para o câncer do colo do útero. Nesse sentido, este estudo baseia-se na necessidade de identificar os fatores de risco para essa patologia, a fim de se adotar medidas de prevenção, sendo assim, uma ferramenta útil para a utilização da*

RESEARCH NOTE

Open Access



Green Tobacco Sickness among Brazilian farm workers and genetic polymorphisms

Marcelo Soares da Mota e Silva^{1*}, Maria da Glória da Costa Carvalho¹, Josino Costa Moreira², Emiliano de Oliveira Barreto³, Karol Fireman de Farias⁴, Cristiane Araújo Nascimento⁴, Francisca Maria Nunes da Silva⁴, Tiago Gomes de Andrade⁵, Ronir Raggio Lutz⁶, Rodrigo Soares de Moura Neto⁷ and Fernanda Lattario Ribeiro²

Abstract

Objective: Green Tobacco Sickness (GTS) is an occupational illness caused by dermal absorption of nicotine from tobacco leaves. It affects thousands of farm workers worldwide. Brazil is the second tobacco producer in the world; despite this, there are few studies on GTS among Brazilian harvesters. This study aimed to determine the prevalence of GTS among a population of tobacco workers from a producing area in northeastern Brazil and investigate whether the occurrence of the disease was influenced by factors such as age, gender and smoking status. In addition, it was investigated if there was association between the onset of GTS and genetic polymorphisms in genes that encode some detoxification enzymes. A semi-structured questionnaire was used to collect demographic, behavioral and occupational data from the referred workers. Polymorphisms were tested through the Polymerase Chain Reaction technique.

Results: The total prevalence of GTS found was 56.9%, with a significant difference between genders (71.7% for women and 35.3% for men, $p < 0.0001$). No association was identified between the investigated polymorphisms and GTS. This study confirms the occurrence of GTS among tobacco harvesters in Brazil with high prevalence. The investigation suggests the need to take preventive measures to protect tobacco workers against this disease.

Keywords: Occupational health, Nicotine, Tobacco farm workers, Genetic polymorphisms

Introduction

Green Tobacco Sickness (GTS) is an acute poisoning caused by transdermal absorption of nicotine. It can affect tobacco farm workers as they come into contact with green tobacco leaves [1–3]. The most common symptoms are: dizziness, headache, muscle weakness, nausea and vomiting [1, 3, 4]. Visual changes have also been described in association with GTS [5]. Generally, the disease is relieved without medication. However, severe cases require hospitalization for treatment [6]. GTS is an important public health issue in tobacco-producing countries [7]. There are studies reporting the occurrence of the disease in several nations including

Brazil [2–4, 6–8]. There are many risk factors linked to GTS such as contact with moist tobacco leaves (nicotine is water soluble), failure to use personal protective equipment during harvest, lack of experience in tobacco work and presence of skin cuts or rashes, [1, 2, 9]. It has been suggested in the literature that smoking can reduce the risk of GTS [1, 3]. The metabolism of nicotine is mediated by detoxification enzymes [10–12]. Polymorphisms in genes that encode these enzymes can decrease the efficiency or even prevent enzyme expression [13, 14]. This could impair the metabolism of nicotine.

This study aimed to investigate the occurrence of GTS in tobacco harvesters of northeastern Brazil. The prevalence of the disease was determined. The research investigated whether the occurrence of GTS was influenced by age, gender, smoking status, schooling and experience in tobacco fields. The study also analyzed

*Correspondence: marcosoaresdamota@gmail.com

¹ Department of Pathology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



☰ Texto & Contexto Enfermagem

🏠 Home

✍️ Author

Submission Confirmation

🖨️ Print

Thank you for your submission

Submitted to

Texto & Contexto Enfermagem

Manuscript ID

TCE-2020-0098

Title

PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM COLO DE ÚTERO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Authors

Henrique de Lima, Nádia Larissa

Silva, Denise

da Silva, Sônia

Nascimento, Cristiane

Silva, Aline C P

FIREMAN DE FARIAS, KAROL

Date Submitted

20-Mar-2020

Author Dashboard

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2020. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

🐦 @ScholarOneNews | 🖨️ System Requirements | 🔒 Privacy Statement | 📄 Terms of Use

Single nucleotide polymorphisms in the *IGFBP3* gene and the carcinogenesis process: a systematic review

Polimorfismos de nucleotídeos único no gene *IGFBP3* e o processo de carcinogênese: uma revisão sistemática

Polimorfismos de nucleótidos único en el gen *IGFBP3* y el proceso de carcinogénesis: una revisión sistemática

Received: 01/14/2021 | Reviewed: 01/17/2021 | Accept: 01/20/2021 | Published: 01/25/2021

Paulo Pedro de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-1867>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: pedro.freitas1@hotmail.com

Israel Faustino dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5146-8944>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: israel.faustino@arapiraca.ufal.br

Denise Macedo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2294-6660>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: denise.macedo15@hotmail.com

Cristiane Araújo Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-0583>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: cristianearaujonascimento@gmail.com

Ana Caroline Melo dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-6107>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: anamelodossantos1105@gmail.com

Aline Cristine Pereira e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9620-5654>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: aline_ufal@yahoo.com.br

Edilson Leite de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-6522>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: edilsonleite17@hotmail.com

Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9724-5861>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: elainevms@yahoo.com.br

Karol Fireman de Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1352-2513>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: karolfireman@hotmail.com

Abstract

Introduction: Insulin-like growth factor binding protein -3 (IGFBP3) is the main mediator of IGF-1/IGF-1R binding, and may inhibit the binding between IGF-1 and IGF-1R and trigger cell growth suppression. Method: This study is a systematic review in which searches were conducted in Pubmed, Web of science, Science direct and Scopus databases for studies published in the period 2010-2020, including case-control studies that evaluated the association of polymorphisms in the *IGFBP3* gene with cancer. Results: Of the 6 studies included, 5 were conducted in China and 1 in Iran, published in 2015 (n=2), 2014 (n=2), 2013 (n=1) and 2011 (n=1). In all, there were 5 types of cancer studied: esophagus (n=2), prostate (n=1), colorectal (n=1), breast (n=1) and gastric (n=1). In the studies chosen, 8 SNPs located in the *IGFBP3* gene were evaluated: rs2854744, rs2854746, rs2132572, rs9282734, rs3110697, rs2960436, rs2270628 and rs10282088. Only the Zhao et al studies. (2015) and Liu et al. (2015) found a relationship between SNPs in the *IGFBP3* gene with cancer. Two studies (Qian et al., 2014 and Qian et al., 2011) did not describe allelic frequencies in their results. Conclusion: Based on the studies we can demonstrate that the findings on the association of polymorphisms in the *IGFBP3* gene with cancers are confusing, divergent and the role of the IGF pathway in carcinogenesis has not

Prevalência de Genótipos do Papilomavírus Humano (HPV) e Fatores de Risco para o Câncer Cervical

Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes and Risk Factors for Cervical Cancer

Karol Fireman de Farias¹
Denise Macêdo da Silva²
Adriely Ferreira da Silva³
Edilson Leite de Moura⁴
Cristiane Araújo Nascimento⁵
Aline Cristine Pereira e Silva⁶
Elaine Virgínia Martins de Souza Figuelredo⁷
José Luiz de Lima Filho⁸

RESUMO

Objetivo: Identificar a prevalência de genótipos do papilomavírus humano (HPV) e fatores de risco para o câncer cervical. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo do tipo caso-controle, realizado com usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Arapiraca, Alagoas, durante o período de 2014 a 2016. **Resultados:** A prevalência do HPV foi de 50,07% (355 pacientes) do total de 709 amostras analisadas. A média de idade das mulheres infectadas por HPV foi de 41,55±14,45 anos. Dentre as pacientes com HPV positivo, 52,25% (n=292) possuem renda familiar ≤ 2 salários mínimos, 55,57% (n=209) tinham até 9 anos de estudo e 67,04% (n=238) eram fumantes. Das 60 amostras cujo tipo de HPV foram identificados, 50% (n=45) eram referentes a tipos oncogênicos e 20% (n=12) faziam parte do grupo de baixo risco. Através do sequenciamento genético foi possível identificar dezesseis tipos diferentes de HPV, sobressaindo-se o tipo 16, correspondendo a 23,33% (n=14) dos casos. Ocorreu uma diferença estatisticamente significativa entre a variável renda familiar e a infecção de alto ou baixo risco por HPV ($p=0,023$). **Conclusão:** É de extrema importância o entendimento a respeito da dinâmica do vírus em diferentes regiões, identificando possível diferenças em relação a prevalência e fatores comportamentais, considerando-se que diferentes populações possuem características específicas, possibilitando diferenciação na exposição.

DESCRIPTORS

HPV. Câncer de Colo do Útero. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Objective: To identify the prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes and risk factors for cervical cancer. **Methodology:** This is a descriptive case-control study conducted with users of the Unified Health System (SUS) in the city of Arapiraca, Alagoas, from 2014 to 2016. **Results:** The prevalence of HPV was 50.07% (355 patients) of the total of 709 samples analyzed. The average age of women infected with HPV was 41.55 years with a standard deviation (SD) of 14.45. Among the patients with positive HPV, 52.25% (n=292) had family income ≤ 2 minimum wages, 55.57% (n=209) had up to 9 years of study and 67.04% (n=238) were smokers. Of the 60 samples whose HPV types were identified, 50% (n=45) were related to oncogenic types and 20% (n=12) were part of the low risk group. Through genetic sequencing it was possible to identify sixteen different types of HPV, with type 16 standing out, corresponding to 23.33% (n=14) of the cases. There was a statistically significant difference between the family income variable and high or low risk HPV infection ($p=0.023$). **Conclusion:** It is extremely important to understand the dynamics of the virus in different regions, identifying possible differences in relation to prevalence and behavioral factors, considering that different populations have specific characteristics, enabling differentiation in exposure.

DESCRIPTORS

HPV. Cervical Cancer. Risk Factors.

¹ Professora Doutora da Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

² Enfermeira e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

³ Enfermeira pela Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

⁴ Biólogo e Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

⁵ Professora e Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Ponto Focal Maceió, Alagoas, Brasil.

Association of human papillomavirus (HPV) infection and potentially pathogenic vaginal microorganisms in women attending at primary care nursing gynecological consultation

Associação de infecção por papilomavírus humano (HPV) e microrganismos vaginais potencialmente patogênicos em mulheres atendidas em consulta ginecológica de enfermagem de atenção primária

Asociación de infección por virus del papiloma humano (VPH) y microorganismos vaginales potencialmente patógenos en mujeres atendidas en consulta ginecológica de enfermería de atención primaria

Received: 12/29/2020 | Reviewed: 01/02/2021 | Accept: 01/05/2021 | Published: 01/06/2021

Adriely Ferreira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2802-0850>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: adrielyferreirasilva@gmail.com

Denise Macedo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2294-6660>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: denise.macedo15@hotmail.com

Israel Faustino dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5146-8944>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: israelsantos2810@gmail.com

Paulo Pedro de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-1867>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: pedro.freitas1@hotmail.com

Edilson Leite de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-6522>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: edilsonleite17@hotmail.com

Abel Barbosa Lira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7597-3761>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: abel.neto@arapiraca.ufal.br

Ana Caroline Melo dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-6107>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: anamelodossantos1105@gmail.com

Aline Cristine Pereira e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9620-5654>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: aline_ufal@yahoo.com.br

Alysson Wagner Fernandes Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-7524>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: alysson.duarte@arapiraca.ufal.br

Elaine de Lima Vale

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-4300>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: elainelimavale@bol.com.br

Cristiane Araújo Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-0583>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: cristianearaujonascimento@gmail.com

Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9724-5861>
 Universidade Federal de Alagoas, Brazil
 E-mail: elainevms@yahoo.com.br

Human papillomavirus infection and risk factors to cervical cancer in asymptomatic women in the region of the Northeast of Brazil

Infecção pelo papillomavirus humano e fatores de risco para o cancer cervical em mulheres assintomáticas em uma região do Nordeste do Brasil

Karol Fireman de Farias¹, Adrielle Sonara Gomes Silva², Ana Caroline Melo dos Santos³, Adriely Ferreira da Silva², Denise Macedo da Silva⁴, Edilson Leite de Moura⁴, Alexandre Wendel de Moura Araújo², Cristiane Araújo Nascimento⁵, Danyelly Bruniska Gondim Martins⁶, Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo⁷, José Luiz de Lima Filho⁶

1. Graduate Program in Intellectual Property and Technology Transfer for Innovation (PROFINIT). Professor of the Bachelor of Nursing course at the Federal University of Alagoas, Campus Arapiraca, AL, Brazil. 2. Graduate in Nursing from the Federal University of Alagoas, Campus Arapiraca, AL, Brazil. 3. Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Alagoas, Campus A.C. Simões, Maceió, AL, Brazil. 4. Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Alagoas, Campus A.C. Simões, Maceió, AL, Brazil. 5. Postgraduate Program in Biotechnology in Health by the Northeast Biotechnology Network - RENORBIO. Federal University of Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brazil. 6. Keizo Asami Immunopathology Laboratory, Federal University of Pernambuco, Recife - PE, Brazil. 7. Postgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Alagoas, Campus A. C. Simões. Professor of the Bachelor of Nursing course at the Federal University of Alagoas, Campus Arapiraca, AL, Brazil.

Abstract

Objective: This study sought to identify the presence of HPV infection and the risk factors related to susceptibility to cervical cancer in asymptomatic women. **Methods:** It is a cross-sectional study with 428 users attended Basic Health Units, in Arapiraca, Alagoas, Brazil. Sociodemographic, behavioral variables, and cytopathological reports were collected. Molecular detection of the HPV virus was performed by Nested-PCR. Statistical analysis was conducted with SPSS version 22.0. **Results:** A total of 428 women were studied, HPV DNA detected in 39.2% (n = 168), with a mean age of 41 years old. There was an association of HPV with use of oral contraceptives (p < 0.016) and alcoholism (p < 0.038). It was showed a higher frequency of positive HPV in women older than 25 years old (88.7%), up to 5 sexual partners (93.4%), up to 3 pregnancies (71.4%), and with the cytopathologic results within the limits of normality (61.9%). HPV was identified in 40.3% (104/258) of the women with results within the limits of normality. **Conclusion:** Our results suggest that the use of oral contraceptives and alcoholism may be considered as possible risk factors related to cervical oncogenesis. With this, it is necessary to propose interventions aimed at the health education of this population, actions of prevention, and early detection.

Keywords: Papillomaviridae. Women's Health. Pap Smear. Cervical Neoplasms.

Resumo

Objetivo: Este estudo buscou identificar a presença de infecção pelo HPV e os fatores de risco relacionados à suscetibilidade ao câncer do colo do útero em mulheres assintomáticas. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal com 428 usuários atendidos em Unidades Básicas de Saúde, em Arapiraca, Alagoas, Brasil. Foram coletados relatórios sociodemográficos, variáveis comportamentais e citopatológicas. A detecção molecular do vírus HPV foi realizada por Nested-PCR. A análise estatística foi realizada com SPSS versão 22.0. **Resultados:** Foram estudadas 428 mulheres, com DNA de HPV detectado em 39,2% (n = 168), com média de idade de 41 anos. Houve associação do HPV com o uso de anticoncepcional oral (p < 0,016) e alcoolismo (p < 0,038). Foi evidenciada maior frequência de HPV positivo em mulheres maiores de 25 anos (88,7%), até cinco parceiros sexuais (93,4%), até três gestações (71,4%) e com resultados citopatológicos dentro dos limites da normalidade (61,9%). O HPV foi identificado em 40,3% (104/258) das mulheres com resultados dentro dos limites da normalidade. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o uso de anticoncepcionais orais e o alcoolismo podem ser considerados como possíveis fatores de risco relacionados à oncogênese cervical. Com isso, é necessário propor intervenções voltadas para a educação em saúde dessa população, ações de prevenção e detecção precoce.

Palavras-chave: Papillomaviridae. Saúde da Mulher. Papanicolau. Neoplasias cervicais.

INTRODUÇÃO

Human papillomavirus (HPV) infection is the main risk factor for the development of cervical cancer. It is estimated that 80% of people who have an active sex life will be infected at some point in their life, once or multiple times¹. This virus infects the human epithelium, often transiently, and may regress between one and two years after exposure^{1,2}.

Risk factors associated with persistent infection by some type of

oncogenic HPV can lead to the development of pre-cancerous lesions that if identified and treated properly, prevent progression to cervical cancer³. There are more than 200 types of HPV recognized⁴, where at least 13 are considered oncogenic and associated with precursor lesions of cervical cancer, while the others are related to genital and cutaneous warts⁵. Cervical cancer is one of the most common cancers in the world. In 2012, 527 thousand new cases were estimated. On the world

Correspondence: Karol Fireman de Farias; Federal University of Alagoas, Arapiraca - Alagoas - Brazil. E-mail: karolfireman@hotmail.com

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: 2020 Jun 10; Revised: 2020 Dec 21; Accepted: 2020 Dec 23



Prevalence of human papillomavirus genotypes in women treated by the Unified Health System in a population from Northeast Brazil

Prevalência de genótipos do papilomavírus humano em mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde em uma população do Nordeste do Brasil

Página | 2942

Karol Fireman de Farias⁽¹⁾; Edilson Leite de Moura⁽²⁾; Adriely Ferreira da Silva⁽³⁾; Ithallo Sathio Bessoni Tanabe⁽⁴⁾; Eloiza Lopes de Lira Tanabe⁽⁵⁾; Denise Macedo da Silva⁽⁶⁾; Ana Caroline Melo dos Santos⁽⁷⁾; Cristiane Araújo Nascimento⁽⁸⁾; Tiago Gomes de Andrade⁽⁹⁾; Danyelly Brunaska Gondim Martins⁽¹⁰⁾; Elaine Virginia Martins de Souza⁽¹¹⁾; José Luiz Lima-Filho⁽¹²⁾

⁽¹⁾ ORCID: 0000-0003-1352-2515; Prof. Dr. Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Email: karolfireman@hotmail.com;

⁽²⁾ ORCID: 0000-0001-6216-6522; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Msc, Pesquisador; Email: edilsonleite17@hotmail.com;

⁽³⁾ ORCID: 0000-0002-2802-0850; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Pesquisador; Email: adrielyferreirasilva@gmail.com;

⁽⁴⁾ ORCID: 0000-0002-3065-4414; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Mestre, Pesquisador; Email: ithallo.tanabe@arapiraca.ufal.br;

⁽⁵⁾ ORCID: Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Laboratório de Biologia Celular, Maceió-AL, BRAZIL, Mestre, Pesquisador; Email: lopeslira.eloiza@gmail.com

⁽⁶⁾ ORCID: 0000-0002-2294-6660; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Pesquisador; Email: denise.macedo15@hotmail.com;

⁽⁷⁾ ORCID: 0000-0003-0280-6107; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Mestre, Pesquisador; Email: anacaroline12305@gmail.com;

⁽⁸⁾ ORCID: 0000-0003-1973-0583; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Prof. Mestre; Email: crismasci@arapiraca.ufal.br;

⁽⁹⁾ ORCID: 0000-0003-0948-6329; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Faculdade de Medicina, Maceió-AL, BRAZIL, Prof. Dr.; Email: tgdeandrade@ufal.br;

⁽¹⁰⁾ ORCID: 0000-0002-6005-7864; Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Laboratório de Imunologia Keizo Asami, Recife-PE, BRAZIL, Prof. Dr.; Email: brunaska@prospecmol.org;

⁽¹¹⁾ ORCID: 0000-0001-9724-5861; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Complexo de Ciências Médicas e Enfermagem, Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica, Arapiraca-AL, BRAZIL, Prof. Dr.; Email: elainevms@yahoo.com.br;

⁽¹²⁾ ORCID: 0000-0003-0897-7775; Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Laboratório de Imunologia Keizo Asami, Recife-PE, BRAZIL, Prof. Dr.; Email: joseluiz60@gmail.com.

Corresponding Author: MSc. Ithallo Sathio Bessoni Tanabe

E-mail: ithallo.tanabe@arapiraca.ufal.br

AL 115, Km 6,5, Bom Sucesso, city of Arapiraca-Alagoas, BRAZIL, CEP: 57300-970.

Telephone: +55 82 3482-1830

Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Recebido em: 28 de outubro de 2019; Aceito em: 10 de maio de 2020; publicado em: 10 de 10 de 2020. Copyright © Autor, 2020.

ABSTRACT: The aim of this study was to present the circulating IHPV genotypes in a population from northeast Brazil. HPV was detected by nested-Polymerase Chain Reaction (nPCR) method using primers MY09/11 and GP5+/6+. IHPV sequencing was performed by the method of Sanger. The IHPV 16 was the most frequent (35.7%), followed by HPV 58 (14.3%). In conclusion, we identified, in one population from Northeast Brazil, a low prevalence of HPV 18 present in the vaccine provided by Unified Health System and a high prevalence of HPV 58 which is not present in this vaccine.

KEYWORDS: HPV, Oncology and Woman Healthy.

RESUMO: O objetivo deste estudo foi apresentar os genótipos circulantes do HPV em uma população do nordeste do Brasil. O IHPV foi detectado pelo método de reação em cadeia da polimerase aninhada (nPCR) usando os iniciadores MY09 / 11 e GP5 + / 6 +. O sequenciamento do HPV foi realizado pelo método de Sanger. O HPV 16 foi o mais frequente (35,7%), seguido do HPV 58 (14,3%). Concluindo, identificamos, em uma população do Nordeste do Brasil, baixa prevalência do HPV 18 presente na vacina fornecida pelo Sistema Único de Saúde e alta prevalência do IHPV 58 que não está presente nesta vacina.

PALAVRAS-CHAVE: HPV, Oncologia e Mulher Saudável.



FATORES DE RISCO PARA O AGRAVAMENTO DE LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS NO COLO UTERINO E DE MORTE POR CÂNCER CERVICAL

A. C. M. dos Santos; C. A. Nascimento; I. F. dos Santos; J. B. de M. Silva; K. F. de Farias & R. de C. Santos Júnior.

FATORES DE RISCO PARA O AGRAVAMENTO DE LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS NO COLO UTERINO E DE MORTE POR CÂNCER CERVICAL

A. C. M. dos Santos¹; C. A. Nascimento²; I. F. dos Santos³; J. B. de M. Silva⁴; K. F. de Farias⁵ & R. de C. Santos Júnior⁶.

Resumo:

No Nordeste do Brasil, o câncer cervical (CC) é a segunda neoplasia mais incidente em mulheres. O rastreamento desta doença conta com a citologia, colposcopia e biópsia, sendo realizadas respectivamente mediante detecção de alterações em cada exame. Através do SISCAN é realizado o registro dos exames realizados pelo SUS. Assim, o objetivo deste trabalho foi identificar, em sistemas de informação, variáveis associadas ao agravamento de lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) no colo uterino e à mortalidade por CC no Nordeste brasileiro nos anos de 2013 a 2018. Este é um estudo ecológico, a partir de dados secundários disponíveis no TABNET/DATASUS. A análise estatística com teste χ^2 de independência. No presente estudo se evidenciou que a variável idade está associada com HSIL, com um grau de associação de 18,8%. A taxa de mortalidade por CC demonstrou um aumento contínuo a partir dos 50 anos. Logo, a idade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de HSIL e morte por CC.

Palavras-chave: Câncer de colo de útero; HPV; População em Risco.

Apoio financeiro: Universidade Federal de Alagoas – UFAL e Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – ICBS da universidade supracitada.

Introdução:

O câncer cervical possui como principal fator etiológico a infecção persistente de alguns tipos do Papilomavírus Humano – HPV de maior risco oncogênico (OPAS/OMS, 2019). No Brasil, esta é a terceira neoplasia com maior incidência na população feminina, com estimativa de 16.590 novos casos para o ano de 2020 (INCA, 2019) e sendo responsável por 6.526 mortes no ano de 2017 (SIM, 2018). No Nordeste, o câncer cervical é o segundo mais incidente em mulheres, com uma taxa ajustada de 16,10 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

Lesões precursoras são também consideradas neoplasias do colo uterino e precedem o câncer de forma pré-invasiva, estas são classificadas, a partir da espessura do epitélio com células diferenciadas, em lesões de baixo grau e lesões de alto grau (SCREENING GROUP/WHO, 2020). Diversos fatores de risco podem influenciar no agravamento dessas lesões. Diferenças genéticas, efeitos hormonais, deficiência de micronutrientes, tabagismo, etilismo ou inflamação crônica, são alguns desses fatores, os quais são intensificados nas classes socioeconômicas mais vulneráveis (MEIJERS & DE BOER, 2019; OPAS/OMS, 2018).

A prevenção contra o câncer cervical está diretamente relacionada à redução do risco de contágio pelo HPV (OPAS/OMS, 2019). Neste propósito é indicada a realização de exames que rastreiem anormalidades no colo uterino, onde a colpocitologia oncológica é referência para detecção precoce deste câncer (FEBRASGO, 2017). Os resultados dos exames são registrados em um sistema direcionado ao mapeamento dos casos de câncer no Brasil e ao acompanhamento das mulheres que apresentem anormalidades citológicas, o Sistema de Informação do Câncer - SISCAN.

Diante deste cenário levantamos o seguinte questionamento, quais fatores estão mais relacionados ao agravamento de Lesões Intraepiteliais Escamosas (SIL)? Partindo desta pergunta, o objetivo deste trabalho foi identificar, em sistemas de informação, variáveis associadas ao agravamento de SIL no colo uterino e à mortalidade por câncer cervical no Nordeste brasileiro no período de 2013 a 2018.

Metodologia:

Este trabalho é um estudo observacional, de natureza ecológica, direcionado a partir de dados secundários disponíveis no TABNET/DATASUS, na plataforma de acesso livre do site <http://www2.datasus.gov.br>, e coletados em setembro de 2020. Na opção referente a informações epidemiológicas e de morbidade foi acessado o Sistema de Informação

¹ Ana Caroline Melo dos Santos. E-mail: anacaroline12305@gmail.com

² Cristiane Araújo Nascimento. E-mail: crisnasci@arapiraca.ufal.br

³ Israel Faustino dos Santos. E-mail: israelsantos2810@gmail.com

⁴ Jenifer Bianca de Melo Silva. E-mail: jenifer.bianca13@outlook.com

⁵ Karol Fireman de Farias. E-mail: karolfireman@hotmail.com

⁶ Ronaldo de Cerqueira Santos Júnior. E-mail: ronaldo_junior33@hotmail.com



O ESTUDO DO POLIMORFISMO *IGFBP3* (rs11977526) A>G E SUA ASSOCIAÇÃO COM A PROGRESSÃO PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES DO AGRESTE ALAGOANO.

A. B. L. Neto; C. A. Nascimento; E. L. de Moura; I. F. dos Santos; K. F. de Farias & P. P. de Freitas.



O ESTUDO DO POLIMORFISMO *IGFBP3* (rs11977526) A>G E SUA ASSOCIAÇÃO COM A PROGRESSÃO PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES DO AGRESTE ALAGOANO.

A. B. L. Neto¹; C. A. Nascimento²; E. L. de Moura³; I. F. dos Santos⁴; K. F. de Farias⁵ & P. P. de Freitas⁶.

Resumo:

O câncer cervical (CC) está na quarta posição entre os tipos de cânceres que mais afetam mulheres no mundo, sendo o Papilomavírus humano (HPV) do tipo oncogênico o principal agente etiológico desta doença. A Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-3 (IGFBP-3), junto aos demais Fatores de Crescimento Semelhante à Insulina (IGFs), estão envolvidos em redes de sinalização cancerígenas. Polimorfismos de Nucleotídeo Simples (SNPs) no gene *IGFBP3* foram associados aos níveis de IGFs circulantes, como do SNP *IGFBP-3*(rs11977526) A>G. O objetivo foi verificar a possível associação do SNP rs11977526 A>G na susceptibilidade ao desenvolvimento do CC. Estudo caso-controle, no qual o grupo caso, foram mulheres diagnosticadas com CC e HPV positivo e o controle foram participantes saudáveis, sem diagnóstico para CC e HPV negativo. O SNP foi detectado por *PCR real-time*. Não foram encontradas associações significativas entre o SNP rs11977526 A>G e o CC na população de estudo.

Autorização legal: Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL), estando de acordo com todos os preceitos éticos segundo a resolução nº. 466 do Conselho Nacional de Saúde de 2012, sob o parecer de número 739.340.

Palavras-chave: IGFBP-3; Polimorfismos; Câncer Cervical.

Apoio financeiro: O financiamento para este trabalho foi proveniente da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – ICBS, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ e Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Alagoas - FAPEAL.

Introdução:

O câncer do colo do útero ocupa, em uma escala mundial, a quarta colocação entre os tipos de cânceres que mais afetam mulheres, segundo tipo em regiões subdesenvolvidas e é a quarta causa de morte em mulheres acometidas por câncer no Brasil. O Papilomavírus Humano (HPV) causa a infecção genital mais frequente. O HPV do tipo oncogênico é o principal agente etiológico, mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical (INCA, 2020; OPAS 2019).

A Proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina -3 (IGFBP-3), junto aos demais IGFs, estão envolvidos em redes de sinalização cancerígenas. O papel biológico destes, no desenvolvimento do câncer, é biologicamente possível, tendo em vista que a IGFBP-3 tem ação de suprimir a proliferação celular e induzir à morte celular programada (HUANG, et al., 2008). Além disso, IGFBP-3 é o principal portador sérico, e mediador da ligação IGF-1 / IGF-1R, inibindo a ligação entre IGF-1 e IGF-1R, consequentemente tendo efeito supressor de crescimento celular (BONILLA, et al. 2016).

Polimorfismos no gene *IGFBP3* foram associados aos níveis de IGFs circulantes, a exemplo do polimorfismo *IGFBP3*(rs11977526) A>G. Este gene é encontrado no cromossomo 7p12.3 e descrito na literatura como associado aos níveis séricos de IGFBP-3, modulando atividades mitogênicas e metabólicas relacionadas à regulação do crescimento, sobrevivência e diferenciação celular (HE, et al., 2014; BONILLA, et al. 2016).

Pelo fato do polimorfismo *IGFBP3*(rs11977526) A>G ter relação com alterações nos níveis de IGFBP-3 e está envolvido em redes de sinalização carcinogênicas, é que este trabalho propõe a hipótese que o polimorfismo *IGFBP3*(rs11977526) A>G está associado na carcinogênese cervical. Diante deste cenário, propomos a seguinte questão de pesquisa: O polimorfismo rs11977526 A>G, no gene *IGFBP3*, está relacionado ao desenvolvimento de câncer do colo do útero? A partir desta, o objetivo do estudo foi verificar a possível associação do polimorfismo *IGFBP3*(rs11977526) A>G na susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer cervical.

¹ Abel Barbosa Lira Neto. E-mail: abel.neto@arapiraca.ufal.br

² Cristiane Araújo Nascimento. E-mail: crisnasci@arapiraca.ufal.br

³ Edilson Leite de Moura. E-mail: edilsonleite17@hotmail.com

⁴ Israel Faustino dos Santos. E-mail: israelsantos2810@gmail.com

⁵ Karol Firema de Farias. E-mail: karolfireman@hotmail.com

⁶ Paulo Pedro de Freitas. E-mail: pedro.freitas1@hotmail.com

ANEXO A - LIVROS OU CAPÍTULOS PUBLICADOS

Medicina: elevados padrões de desempenho técnico e ético
5

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: elevados padrões de desempenho técnico e ético 5 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. - Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-568-6 DOI 10.22533/at.ed.686201111
--

1. Medicina. 2. Saúde. 3. Pesquisa. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título. CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166
--

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil
 Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br


 Ano 2020

CAPÍTULO 22

PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA: UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PARA O HPV

Data de aceite: 03/11/2020

Karol Fireman de Farias

Universidade Federal de Alagoas, Campus
Arapiraca
Arapiraca, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7216243653437641>

Tatiane Luciano Balliano

Universidade Federal de Alagoas, A. C. Simões
Maceió, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6891155976666166>

Adriely Ferreira Silva

Universidade Federal de Alagoas, Campus
Arapiraca
Arapiraca, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2804069347248874>

Ana Caroline Melo Santos

Universidade Federal de Alagoas, A. C. Simões
Maceió, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5335134260905114>

Jean Moisés Ferreira

Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9550284625480390>

Luan Fernandes Soares Santos

Universidade Federal de Alagoas, Campus
Arapiraca
Arapiraca, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6632334212019143>

Willian Miguel

Universidade do Estado da Bahia – UNEB
Salvador, BA, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4681905544686482>

Denise Macêdo da Silva

Universidade Federal de Alagoas, A. C. Simões
Maceió, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4760621848960795>

Edilson Leite Moura

Universidade Federal de Alagoas, A. C. Simões
Maceió, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3579368528052090>

Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo

Universidade Federal de Alagoas, Campus
Arapiraca
Arapiraca, AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1076054304634188>

José Luiz Lima Filho

Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1076054304634188>

RESUMO: Aproximadamente 500.000 casos de câncer do colo do útero ocorrem anualmente. Um percentual significativo destes casos se desenvolve a partir de infecções por *Papilomavírus Humano* (HPV). A promoção do uso de plantas para o tratamento de lesões e infecções pelo HPV é um caminho a ser seguido pelos ramos da investigação e indústria, com potencial inovador. Este artigo apresenta um mapeamento científico e tecnológico com intuito de investigar a utilização de fitoterápicos para tratamento contra o HPV, através de bancos de dados. Durante a exploração científica, foram analisados os artigos e patentes, constatando-se, um aumento no número de publicações científicas relacionadas à temática nos últimos



**PLANTAS MEDICINAIS DE USO
 POPULAR DO AGRESTE E LITORAL
 ALAGOANO**

Org.:

**Karol Fireman de Farias;
 Cristiane Araújo Nascimento;
 Nirliane Ribeiro Barbosa;
 Denise Macêdo da Silva;
 Tatiane Luciano Balliano;
 Guilherme Benjamin Brandão Pitta**

Araricá - Alagoas

P688p Pitta, Guilherme Benjamin Brandão.

CDU: 615.19; 616.08.

Plantas medicinais de uso popular no agreste e litoral alagoano / Guilherme Benjamin Brandão Pitta; Cristiane Araújo Nascimento; Karol Fireman de Farias; Nirliane Ribeiro Barbosa; Denise Macêdo da Silva; Tatiane Luciano Balliano, 1^a ed – Edição Independente - Arapiraca, AL: 2020.

1704 KB; kfp.

Inclui Bibliografia.

ISBN: 978-65-00-01179-1.

1. Introdução 2. O nascimento do chá 3.
 Barbatimão
 I Título

3. BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*)

Denise Macêdo da Silva¹

Tatiane Luciano Balliano²

Cristiane Araújo Nascimento³

Guilherme Benjamin Brandão Pitta⁴

3.1 HISTÓRICO

As plantas com propriedades medicinais vêm sendo utilizadas pelo homem desde os tempos mais remotos (BENDAZZOLI, 2000). Apesar da grande variedade de plantas medicinais, o *Stryphnodendron adstringens* tem papel de destaque na medicina popular devido ao seu alto potencial farmacológico diversificado (LEITE, 2014).

Esta espécie vem sendo estudada ao longo dos anos e está presente na farmacopeia brasileira desde sua primeira edição. Popularmente conhecido como barbatimão, barba-de-timão, chorãozinho-roxo, casca da virgindade ou casca-da-mocidade, é típico do cerrado e amplamente distribuído pelo território brasileiro (BORGES FILHO & FELFILI, 2003, TAKARNIA et al., 2000; LORENZI & MATOS, 2008).

2. ANIS ESTRELADO (*Illicium verum* Hook F.)

Laysa Linayra da Silva Santos¹

Cristiane Araújo Nascimento²

Nirliane Ribeiro Barbosa²

Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: anis estrelado

Nomenclatura botânica oficial: *Illicium verum* Hook F.

Família: *Shisandraceae*

Parte da planta utilizada: Folhas, Flor.

2.1 DEFINIÇÃO

Anis estrelado que tem como nomenclatura científica *Illicium Verum* Hook F. é usado como expectorante em doenças como bronquite e gripes, isso se deve ao ácido chiquímico que serve como intermediário na produção de oseltamivir, conhecido na indústria farmacêutica como Tamiflu®, um antivirótico indicado no tratamento da gripe, extrai-se também o seu extrato que da mesma forma é comercializado. Já na região Sul essa planta é macerada com outras ervas e consumida na forma de bebida típica o chimarrão.

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

3. AMORA (*Morus nigra* L., *Morus alba* L.)

Susiane Lima Feitosa¹

Cristiane Araújo Nascimento²

Nirliane Ribeiro Barbosa²

Karol Fireman de Farias²

Nome popular: amora/ amora preta

Nome científico: *Rubus sellowii*

3.1 DEFINIÇÃO

O fruto de *rubus sellowii* apresenta elevado potencial nutricional, com quantidades significativas de sais minerais, proteínas, ácido ascórbico e carotenoides. O consumo dos frutos in natura ou na forma processada pode complementar a dieta, constituindo um alimento funcional que reduz o risco de desenvolvimento de doenças associadas a fenômenos de oxidação e envelhecimento celular, assim como efeito bacteriostático e antimicrobiano.

3.2 INDICAÇÃO

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

4. AROEIRA (*Schinus terebinthifolius*)

Byhanca Halyne Ferreira dos Santos¹

Cristiane Araújo Nascimento²

Nirliane Ribeiro Barbosa²

Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: Aroeira, aroerinha-do-iguapé, aroeira-vermelha

Nomenclatura botânica oficial: *Schinus terebinthifolius* Raddi

Família: *Anacardiaceae*

Parte da planta utilizada: Casca do caule

4.1 DEFINIÇÃO

Aroeira aroerinha-do-iguapé, aroeira-vermelha. *Schinus terebinthifolius* Raddi pertence à família Anacardiaceae, espécie nativa do Brasil conhecida. Os frutos são do tipo drupa e têm coloração verde no início e depois tornam-se vermelhos, sendo conhecida como aroeira-vermelha, aroeira-da-praia. É um vegetal arbóreo e dioico, apresenta caule cilíndrico e simpodial, com

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

4.7 POSOLOGIA

Banhar (banho de assento) a região afetada 3 a 4 x ao dia (BRASIL, 2010).

5. ARRUDA (*Ruta graveolens*)

Laysa Linayra da Silva Santos¹

Tatiane Luciano Balliano²

Cristiane Araújo Nascimento³

Karol Fireman de Farias³

Nomenclatura popular: Arruda

Nomenclatura botânica oficial: *Ruta graveolens* L .

Família: *Rutaceae*

Parte da planta utilizada: A planta toda

5.1 DEFINIÇÃO

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

³ Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

6. BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*)

Denise Macêdo da Silva¹

Tatiane Luciano Balliano²

Cristiane Araújo Nascimento³

Karol Fireman de Farias³

Nomenclatura popular: Barbatimão, barba-de-timão, chorãozinho-roxo, casca da virgindade, casca-da-mocidade.

Nomenclatura botânica oficial: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. Sinônimas: *Stryphnodendron barbatiman* (Mart.) Coville, *Mimosa Vell. Barbadetiman Vell* e *Stryphnodendron ovobatum Menth.*

Família: *Fabaceae*.

Parte da planta utilizada: Cascas do caule.

6.1 DEFINIÇÃO

O *Stryphnodendron adstringens* (MART.) Coville popularmente conhecido como barbatimão, barba-de-timão,

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

³ Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

temperatura apropriada para beber (LORENZI & MATOS, 2008).

8.7 POSOLOGIA

Uma xícara de chá de duas em duas horas. Em caso de diarreia, deve-se adicionar açúcar ou sal a cada dose (LORENZI & MATOS, 2008).

9. CATINGUEIRA (*Caesalpinia pyramidalis* Tul.)

Denise Macêdo da Silva¹

Cristiane Araújo Nascimento²

Tatiane Luciano Balliano³

Nomenclatura popular: Catingueira, catingueira-verdadeira, pau-de-porco, catinga-de-porco, pau-de-rato e canela-de-velho.

Nomenclatura botânica oficial: *Poincianella pyramidalis* (Tul.)

L. P. Queiroz, sinonímia *Caesalpinia pyramidalis* (Tul.).

Família: *Leguminosae*.

Parte da planta utilizada: Folhas.

9.1 DEFINIÇÃO

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

³ Professora do curso de Química da universidade Federal de Alagoas.

9.4 CONTRAINDICAÇÃO

O uso é contraindicado para indivíduos com histórico de hipersensibilidade a catingueira; gestantes e lactantes.

9.5 EFEITOS ADVERSOS

Em caso de reações alérgicas observadas durante ou após a utilização, recomenda-se suspender o uso imediatamente e procurar o serviço de saúde (BRASIL, 2010).

9.6 MODO DE PREPARO

Chá por infusão: Colocar 150mL de água fervente sobre 3g de folhas secas em um recipiente apropriado. Abafar por cerca de 15 minutos e utilizar.

9.7 POSOLOGIA

Infusão duas vezes ao dia para combater gases e má digestão (CHAVES & BARROS, 2012).

10. CAPIM SANTO (*Cymbopogon citratus*)

Susiane Lima Feitosa¹

Cristiane Araújo Nascimento²

Nirliane Ribeiro Barbosa²

Karol Fireman de Farias ²

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

11. CARQUEJA (*Baccharis trimera*)

Laysa Linayra da Silva Santos¹

Cristiane Araújo Nascimento²

Nirliane Ribeiro Barbosa²

Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: carqueja, carqueja-amarga

Nomenclatura botânica oficial: *Baccharis genistelloides* var. *trimera* (Less.) Baker, *Molina trimera* Less.

Família: *Asteraceae*

Parte da planta utilizada: Folhas, hastes.

11.1 DEFINIÇÃO

Baccharis trimera é uma das espécies mais conhecidas que popularmente é denominada de carqueja, o início da sua utilização com fins medicinais que sem tem registro foi em 1931, onde seria usada para tratamento de esterilidade feminina e da impotência masculina, isso em forma de chás feitos com duas folhas e ramos, sendo atribuído a essa planta propriedades tónicas, febrífugas e estomáticas. A anos as propriedades farmacológicas e químicas da carqueja vem sendo exploradas pela ciência dentre

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

14. CONFREI (*Symphytum officinale*)

Byhanca Halyne Ferreira dos Santos¹

Nirliane Ribeiro Barbosa²

Cristiane Araújo Nascimento²

Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: confrey, consólida, consólida-do-cáucaso, consolda, consolda-maior, consolda-menor, consólida-maior, capim-roxo-da-rússia, erva-do-cardeal, grande-consolda, leite-vegetal-da-rússia, língua-de-vaca, orelha-de-asno, orelha-de-burro, orelha-de-vaca. Consuelda (espanhol), grande consoude (francês), comfrey (inglês), consolida maggiore, sinfito (italiano).

Nomenclatura botânica oficial: *Symphytum officinale* L.

Família: Boraginaceae

Parte da planta utilizada: Folhas.

14.1 DEFINIÇÃO

É originário da Europa (Portugal e Inglaterra) e da Ásia temperada, naturalizado nos Estados Unidos e América do Sul e conhecido popularmente no Brasil como confrei, consolda-maior,

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

16. ERVA CIDREIRA (*Melissa officinalis*)Laysa Linayra da Silva Santos¹Tatiane Luciano Balliano²Cristiane Araújo Nascimento²Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: erva cideira, falsa erva-cidreira, falsa melissa.

Nomenclatura botânica oficial: *Melissa Officinalis* ou *Lippia Alba*.

Família: *Lamiaceae*.

Parte da planta utilizada: a planta toda

16.1 DEFINIÇÃO

Difundida a partir do sul e suldeste brasileiro a *Melissa Officinalis* ou *Lippia Alba* popularmente conhecida como erva cidreira foi trazida por imigrantes de origens orientais e europeias fundindo-se a medicina regional. Amplamente utilizada para alívio de Cólicas abdominais. Quadros leves de ansiedade e insônia e como calmante suave, também para gripes. A forma de preparação mais utilizada é o chá, por decocção. As preparações

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

Chá Preparar por infusão que consiste em verter água fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo.

16.7 POSOLOGIA

Adultos: Tomar 150 mL do infuso, logo após o preparo, 3 a 4 x ao dia. Maiores de 70 anos – Tomar 75 mL do infuso, logo após o preparo, 3 a 4 x ao dia (ANVISA, 2010).

Crianças de 3 a 7 anos – Tomar – 35 mL do infuso, logo após o preparo, 3 a 4 x ao dia, de 7 a 12 anos – Tomar 75 mL do infuso, logo após o preparo, 3 a 4 x ao dia (ANVISA, 2010).

17. ERVA DOCE (*Pimpinella anisum*)

Byhanca Halyne Ferreira dos Santos¹

Tatiane Luciano Balliano²

Nirliane Ribeiro Barbosa³

Cristiane Araújo nascimento³

Nomenclatura popular: A Erva-doce anis, anis-verde, pimpinella, anacio, anise, anis vert.

Nomenclatura botânica oficial: *Pimpinella anisum* L

¹ Graduando(a) de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

³ Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

18. ESPINHEIRA SANTA (*Maytenus ilicifolia*)Denise Macêdo da Silva¹Nirliane Ribeiro Barbosa²Cristiane Araújo Nascimento²Tatiane Luciano Balliano³

Nomenclatura popular: Espinheira santa, espinho-de-Deus, espinheira divina, erva-santa, cancerosa, cancorosa-de-sete-espinhos, cancrossa, maiteno, erva-cancrossa.

Nomenclatura botânica oficial: *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., *M. aquifolium* Mart., *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch.

Família: Celastraceae

Parte da planta utilizada: Folhas

18.1 DEFINIÇÃO

A *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, popularmente conhecida como espinheira-santa, pertence à família Celastraceae e apresenta-se como uma árvore de copa arredondada e densa, de pequeno porte ou grande arbusto, com folhas brilhantes, coriáceas e espinhos nas margens, flores amareladas e pequenas, frutos em

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

³ Professora do curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

19. EUCALIPTO (*Eucalyptus*)

Susiane Lima Feitosa¹

Nirlane Ribeiro Barbosa²

Cristiane Araújo Nascimento²

Karol Fireman de Farias²

Nome popular: Eucalipto.

Nome científico: *eucalyptus globulus labill.*

19.1 DEFINIÇÃO

O eucalipto é uma árvore de grande da Família Mitarceas, com tronco liso, folhas perenes atingem em média 4 cm, sendo solitárias ou em grupos pequenos. Tem ações terapêuticas tais como, antisséptico e antibacteriano das vias aéreas superiores e expectorantes, sendo especialmente eficaz no tratamento de inflamações pulmonares e mucosidades excessivas.

19.2 INDICAÇÃO

Antisséptico; Antibacteriano; Febres; Gripe; Inflamação na garganta; Tosse.

19.3 FORMA DE USO

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

23. JUCÁ/PAU-FERRO (*Libidibia férrea*)

Denise Macêdo da Silva¹

Nirlane Ribeiro Barbosa²

Cristiane Araújo nascimento²

Tatiane Luciano Balliano³

Nomenclatura popular: Jucá, Pau-ferro, Jucaína.

Nomenclatura botânica oficial: *Caesalpinia ferrea*, reclassificada como *Libidibia ferrea* (Mart. ex. Tul.) L.P. Queiroz

Família: *Fabaceae*.

Parte da planta utilizada: Favas.

23.1 DEFINIÇÃO

A *Libidibia ferrea* (Mart. ex. Tul.) L.P. Queiroz, popularmente conhecida como jucá, pau-ferro ou jucaína, pertence à família *Fabaceae* e possui cerca de 650 gêneros e 18.000 espécies (SILVA & SOUZA, 2002; EMBRAPA, 2017). Nativa do Brasil, advém principalmente das regiões Nordeste, Centro-oeste e Sudeste, além do Cerrado, Caatinga e Mata Atlântica. Possui características como madeira altamente

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

³ Professora do curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

24. LOMA, LOSNA (*Artemisia absinthium* L.)Byhanca Halyne Ferreira dos Santos ¹Cristiane Araújo Nascimento²Nirliane Ribeiro Barbosa²Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: Losna absinto, absinto-comum, absinto-grande, absinto-maior, absíntio, absíntio-comum, acinto, acintro, aluína, alvina, amargosa, artemísia, citronela-maior, erva-dos-bichos, erva-dos-cem-gostos, erva-dos-velhos, erva-santa, erva-dos-vermes, flor-de-diana, gotas-amargas, grande-absíntio, grande-absinto, losma, losna-branca, losna-de-dioscórides, losna-maior, sintro, vermute; vermut (alemão); ajenjo (espanhol); absinto (esperanto); absinthe (francês); wormwood (inglês); assenzio (italiano); absíntio (português de Portugal).

Nomenclatura botânica oficial: *Artemisia absinthium* L.

Família: *Asteraceae*.

Parte da planta utilizada: Folhas.

24.1 DEFINIÇÃO

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

25. MASTRUZ (*Chenopodium ambrosioides* L.)Byhanca Halyne Ferreira dos Santos ¹Cristiane Araújo Nascimento²Nirliane Ribeiro Barbosa²Karol Fireman de Farias²**Nomenclatura popular:** Erva-santa-maria**Nomenclatura botânica oficial:** *Chenopodium ambrosioides* L.**Família:** *Chenopodiaceae***Parte da planta utilizada:** Folhas.**25.1 DEFINIÇÃO**

É uma planta medicinal herbácea, espécie nativa da América tropical, originária no México, conhecida como medicinal em todo o mundo seu porte alcança até um metro de comprimento (ALBUQUERQUE apud CABANIS 1970)

25.2 INDICAÇÃO

O mastruz é indicado para vermes (PINTO, 2006), inflamações, raladura, miomas, ovário micropolicístico (DA SILVA, 2016), desconforto intestinal, cólica e tosse (ALBUQUERQUE, 2014).

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

28. PAU D'ARCO (*Handroanthus impetiginosus*)Byhanca Halyne Ferreira dos Santos¹Nirlane Ribeiro Barbosa²Cristiane Araújo Nascimento²Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: Pau d'arco, ipê-roxo, taheebo, lapacho, ipê, pau d'arco roxo, peúva, peúva roxa e caixeta.

Nomenclatura botânica oficial: *Tabebuia avellanedae*

Família: *Bignoniaceae*

Parte da planta utilizada: Folhas.

28.1 DEFINIÇÃO

É de espécie raramente cresce em cotas mais elevadas das encostas. As matas de encosta inferior apresentam predominância de espécies características da Floresta Estacional Decidual (GRINGS, 2009).

28.2 INDICAÇÃO

Úlcera, diurético, gripe, depurativo, antisséptico, anti-inflamatório, antialérgico, cicatrizante, antibacteriano (DA CONCEIÇÃO, 2012)

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

30. PRA TUDO (*Bryophyllum calycinum* Salisb.)Byhanca Halyne Ferreira dos Santos¹Nirlane Ribeiro Barbosa²Cristiane Araújo Nascimento²Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: Pra tudo, pirarucú, folha da fortuna, saião.

Nomenclatura botânica oficial: *Bryophyllum calycinum* Salisb.

Família: *Crussulaceae*

Parte da planta utilizada: Folha

30.1 DEFINIÇÃO

Caracteriza-se como uma planta nativa da África tropical, largamente disseminada no Brasil. As suas folhas são simples, pecioladas, ovaladas com coloração verde-escura e glabrescentes em ambas as superfícies, penínervas com ápice obtuso, base simétrica e atenuada (SILVA, 2015).

30.2 INDICAÇÃO

Anticancerígeno, antioxidante, imunomodulador, antibacteriano, antiprotozoário, analgésico, diurético,

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

31. QUEBRA PEDRA (*Phyllanthus niruri* L.)Susiane Lima Feitosa¹Tatiane Luciano Balliano²Cristiane Araújo nascimento³Karol Fireman de Farias³**Nome popular:** Quebra-pedra**Nome científico:** *Phyllanthus niruri* L.**31.1 DEFINIÇÃO**

O *Phyllanthus niruri*, pertencente à família Phyllanthaceae, conhecido popularmente como quebra-pedra, erva-pombinha, quebra-pedra verdadeiro, quebra-pedra-roxo. Tem suas folhas e raízes utilizadas na fitoterapia para diversas indicações, tais como afecções dos rins, icterícia, como diurética hipoglicemiantes e antibacteriana.

Em sua composição há a presença de flavonoides, lignanas, alcaloides, ácido salicílico e compostos fenólicos nas raízes. Extratos aquosos mostraram efeito hipoglicemiante, ação

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Química da Universidade Federal de Alagoas

³ Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

34. SAPÉ (*Imperata brasiliensis* Trin. (ENI)

Susiane Lima Feitosa¹

Tatiane Luciano Balliano²

Cristiane Araújo nascimento³

Nirliane Ribeiro Barbosa³

Nome popular: sapé /capim sapé

Nome científico: *Imperata brasiliensis* Trin

34.1 DEFINIÇÃO

No Brasil, destaca-se a espécie *Imperata brasiliensis* Trin. (sinonímia: *Imperata exaltata* Brong). conhecida popularmente como sapé, capim-sapé, sapé-macho, capim-estrepo, capim-agreste, capim-massapé, com ampla distribuição geográfica. A espécie tem como domínio fitogeográfico a Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e maior distribuição geográfica no Nordeste, Centro-Oeste (Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal), Sudeste (Minas Gerais, São Paulo) muito utilizado na medicina natural é vista também como planta invasora em plantações.

34.2 INDICAÇÃO

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Química da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

35. SENE (Senna alexandrina)Layza Linayara da Silva Santos¹Cristiane Araújo Nascimento²Nirliane Ribeiro Barbosa²Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: sena, cássia, cene, fedegoso-do-rio-de-janeiro, lava-pratos, mamangá; senna (alemão), senna (espanhol), séné ou cassier (francês), senna leaves (inglês), senna (italiano).

Nomenclatura botânica oficial: *Senna alexandrina* Mill ou *Cassia angustifolia*

Família: *Labaceae*.

Parte da planta utilizada: Folhas.

35.1 DEFINIÇÃO

Cassia Angustifolia Vahl conhecida popularmente como Sene pertence a família *Leguminosae*. A parte usada como fitoterápico são os folíolos, que se caracterizam por odor fraco, mas característico da espécie assim como sabor mucilaginoso e amargo. Essa planta é originária da Índia e Somália, sendo introduzida como planta medicinal por médicos árabes no século

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

36. SABUGUEIRO (*Sambucus australis* Cham. & Schldl)Byhanca Halyne Ferreira dos Santos¹Nirliane Ribeiro Barbosa²Cristiane Araújo nascimento²Karol Fireman de Farias²

Nomenclatura popular: Sabugueiro, sabugueiro-da-europa, subugueirinho, saugueiro-negro

Nomenclatura botânica oficial: *Sambucus nigra* L

Família: Caprifoliaceae

Parte da planta utilizada: Flor

36.1 DEFINIÇÃO

Sabugueiro, cientificamente, *Sambucus nigra* L. da família Caprifoliaceae, é uma pequena árvore de origem europeia com característica botânicas macro e microscópicas importantes.

36.2 INDICAÇÃO

Suas substâncias são obtidas por infusão ou decocção e utilizadas como diuréticos, antipiréticos, anti-inflamatórios, laxativo leve e no tratamento de doenças do aparelho respiratório (SCOPEL, 2007).

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

37. UNHA DE GATO (*Uncaria tomentosa*)Layza Linayara da Silva Santos¹Tatiane Luciano Balliano²Cristiane Araújo Nascimento³Nirliane Ribeiro Barbosa³**Nomenclatura popular:** Unha de gato**Nomenclatura botânica oficial:** *Uncaria tomentosa* Willd, *U. guianensis*.**Família:** *Rubiaceae*.**Parte da planta utilizada:** cascas, caule e raízes.**37.1 DEFINIÇÃO**

Unha de gato é um nome popular usado para designar pelo menos 20 tipos de plantas de 12 famílias, que apresentam características comuns de terem espinhos curvados e agudos. Destacam-se 2 espécies do gênero *Uncaria* (*Rubiaceae*), *U. tomentosa* e *U. guianensis*, que são cipos espinhosos originais da América do sul. Essas plantas são extraídas na região amazônica e vendidas para o mercado americano e europeu. Nas indicações

¹ Graduanda de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

² Professora do Curso de Química da Universidade Federal de Alagoas

³ Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas

ANEXO B - APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS E PUBLICAÇÕES EM ANAIS


CERTIFICATE OF PRESENTATION

To whom it may concern

We acknowledge the participation of

Cristiane Araújo Nascimento

TO

ECCE12-ECAB5

15-19 September, 2019, Firenze, Italy

With the following Poster Presentation:

**TITLE “STUDY THE ABILITY OF THE ROTARY EVAPORATOR
PRESSURE TO REMOVE REAGENT FROM COLLAGEN HYDROLYZED
FISH SKIN”**

*By Cristiane Nascimento, Admir Alves, Tatiane Balliano, Joao Soletti,
Venancio Bezerra, Milena Santos, Gabriela Carvalho, Guilherme B Pitta.*

*On behalf of the Organizers
Prof. Sauro Pierucci*

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI INGEGNERIA CHIMICA
A. I. D. I. C.

Firenze, 15 September 2019

Secretariat, c/o AIDIC Servizi
Via Giuseppe Colombo, 81/A
20133 Milano, Italy
Phone: +39-02-70608276
e-mail: ecce12_ecab5@aidic.it

ANEXO C – APROVAÇÃO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DE LESÕES DE COLO UTERINO E SUAS CORRELAÇÕES

Pesquisador: KAROL FIREMAN DE FARIAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59277816.0.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.752.429

Apresentação do Projeto:

O Câncer de colo de útero é a segunda forma de câncer que mais mata entre as mulheres. As lesões no colo do útero constituem a forma mais comum de evolução da doença, caracterizando-se como veículo de entrada para várias enfermidades. A forma de detecção precoce e tratamento de lesões cancerígenas e pré-cancerígenas inclui uma sequência de ações recomendadas pelo ministério da saúde que incluem exames clínicos e intervenções cirúrgicas, no entanto, exclui a administração de fármacos. É nesse contexto que a presente proposta, pretende avaliar a utilização de um fármaco fitoterápico na forma de pomada no fluxograma de tratamento do ministério da saúde. Trata-se do produto natural, *Stryphnodendron adstringens*, popularmente conhecido como barbatimão. O potencial farmacológico referente ao poder de cicatrização dessa espécie já é amplamente conhecido, onde a mesma espécie já é protegida na forma de patente nos Estados Unidos como extrato bruto em fração alcóolica para efeito cicatrizante. Assim, será empregada a pomada do extrato de barbatimão contendo nano partículas metálicas e colocado no colo do útero. A avaliação do efeito terapêutico da pomada será realizada a partir de estudos clínicos em fases I e II,

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.752.429

em mulheres residentes no município de Arapiraca e que foram diagnosticadas previamente com algum tipo de lesão no colo do útero. Logo estará envolvida uma equipe transdisciplinar, onde cada membro possui qualificação específica para desenvolver com qualidade a parte que lhe cabe no projeto. Além disso, essa equipe possibilita a formação de uma rede de pesquisadores não somente no estado de Alagoas, mas sendo ampliada para outro estado, contado também com a colaboração do município de Arapiraca através da secretaria de saúde para fortalecer essa rede. Com esta ação, espera-se diminuir o número de lesões que evoluem para formas mais graves e até câncer, prevenindo a mulher de ser submetida a procedimentos mais invasivos e dolorosos, além de possibilitar redução dos gastos públicos e identificar possíveis correlações

Objetivo da Pesquisa:

1 Objetivo Geral

Avaliar e tratar as lesões de colo uterino e suas correlações.

2 Objetivos Específicos

Caracterizar o colo uterino com e sem lesão antes e após aplicação do fitoterápico;

Avaliar o índice e a taxa de cicatrização de lesões do colo uterino comparando os resultados com o fitoterápico, com o fitoterápico com nano partículas, utilizando aplicador ou cobertura com fitoterápico em relação a um placebo;

Analisar os aspectos relacionados com a segurança, tolerabilidade e eficácia do fitoterápico;

Estabelecer o regime de aplicação do fitoterápico e a existência de resposta terapêutica ou preventiva;

Analisar biomarcadores genéticos, exames biológicos e correlacionar com os dados coletados e registrados;

Avaliar a capacidade cicatrizante do extrato de *Stryphnodendron adstringens* com nanopartículas;

Caracterizar o efeito do fitoterápico sobre a resposta das células do colo uterino;

Monitorar e avaliar a situação de saúde;

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.752.429

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

1 RISCOS

A intervenção, assim como num exame ginecológico periódico, trará apenas um desconforto no momento da observação do colo do útero, de onde será feita coleta de material biológico e na retirada e inserção do curativo no colo. Considerando que o barbatimão é largamente utilizado como planta medicinal em ginecologia e aplicado em via tópica, assim será a pomada de barbatimão. A cobertura do curativo onde ficará a pomada será um copo menstrual também largamente usado e comercializado, que já cumpre todas as exigências da vigilância sanitária, acredita-se que inicialmente causará um desconforto quando for acomodado o curativo.

Os riscos relacionados à coleta de sangue, que não faz parte do exame ginecológico periódico, são: leve desconforto no momento da coleta, e possibilidade de surgimento de um pequeno trauma no local da coleta. Sobre a coleta de material do colo um pequeno trauma provocado pela escova, usada na citologia, mas que desaparecerá após 24 ou 48 horas.

Os riscos à minha saúde física e mental são mínimos, considerando que as perguntas estarão relacionadas à questão socioeconômica e demográfica, alimentar, roteiro da consulta ginecológica realizada no dia-dia ambulatorial e avaliação de saúde no acompanhamento das intervenções, respeitando a Resolução 466/12. Todas as atividades relacionadas a amostras biológicas e intervenções serão realizadas utilizando as boas práticas laboratoriais.

O acesso ao prontuário da paciente poderá conter informações pessoais e sigilosas, e a exposição dessas poderá ser constrangedora para os participantes da pesquisa. Porém, os pesquisadores envolvidos afirmam que os resultados da pesquisa não terão os pacientes identificados.

2 BENEFÍCIOS

Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre cicatrização, eficácia no uso de barbatimão no processo de cicatrização, regeneração tecidual e informações referentes ao acompanhamento. Obter na população estudada o período de cicatrização com o uso de um curativo tópico em colo uterino, onde individualmente o benefício será a cicatrização de sua lesão no colo uterino e uma alternativa não dolorosa, possibilitando uma

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.752.429

alternativa ao tratamento de lesões de colo uterino de fácil acesso com excelente custo e benefício.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo experimental prospectivo.

Estudo importante da utilização do barbatimão no tratamento do câncer do colo do útero.

As informações obtidas desta pesquisa, serão publicadas em congressos, jornais e revistas científicas, bem como, veiculadas e meios de acesso do público em geral, sempre respeitando o sigilo do participantes da pesquisa.

Os produtos e serviços obtidos a partir desta pesquisa serão disponibilizados a toda a população, principalmente aos colaboradores do referido projeto.

O sigilo e a privacidade do pesquisado será mantida durante e após o término da pesquisa

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto; autorizações; Orçamento Orcamento; TCLE; Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco Declaração de Instituição e Infraestrutura Projeto Detalhado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Protocolo de Pesquisa encontra-se de acordo com as exigências da Resolução 466/2012,

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_782203.pdf	29/08/2016 22:19:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs.pdf	29/08/2016 22:16:40	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.pdf	26/08/2016 15:22:27	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Folha de Rosto	capaCEP.pdf	26/08/2016 14:46:56	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.752.429

Declaração de Instituição e Infraestrutura	doc13.JPG	26/08/2016 14:35:11	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	doc5.JPG	26/08/2016 14:14:04	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Outros	doc4.JPG	26/08/2016 14:11:18	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	doc3.JPG	26/08/2016 14:08:31	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	doc2.JPG	26/08/2016 14:07:01	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	doc1.JPG	26/08/2016 14:01:17	KAROL FIREMAN DE FARIAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 29 de Setembro de 2016

Assinado por:

Nelma Camêlo de Araujo
(Coordenador)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com