

GISLEINE ELISA CAVALCANTE DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DO EFEITO
HIPOLIPEMIANTE DA *SOLANUM
MELONGENA* L. EM PACIENTES
DISLIPIDÊMICOS**



Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto B. Bazotte

MARINGÁ
2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

GISLEINE ELISA CAVALCANTE DA SILVA

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO HIPOLIPEMIANTE DA *SOLANUM MELONGENA* L. EM
PACIENTES DISLIPIDÊMICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 25 de junho de 2004.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roberto Barbosa Bazotte
Universidade Estadual de Maringá
Presidente-Orientador

Prof^a Dr^a Raquel Soares Tasca
Universidade Estadual de Maringá

Prof^a Dr^a Ciomar A. Bersani Amado
Universidade Estadual de Maringá

*Ao meu pai que certamente ficaria
muito feliz com esta conquista.
Saudades...*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Roberto Barbosa Bazotte, pela orientação segura e paciente, bem como pelo exemplo de profissional dedicado e amigo que com suas palavras sábias e ensinamentos edificantes contribuiu de forma decisiva para o enriquecimento deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas por ter proporcionado as condições necessárias para realização deste trabalho.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pelos conhecimentos transmitidos.

À Universidade Estadual de Maringá e especialmente ao Departamento de Farmácia e Farmacologia, pela oportunidade de capacitação.

À secretaria de pós-graduação, na pessoa de Francisca Helena M. de Carvalho, pela dedicação e disposição em sempre cooperar.

Aos médicos Abdol Hakim Assef, Cláudio Cordeiro Albino, Gilsom Ed Tasim, Letícia de Araújo F. Serri, Miriam Hideco Takahashi e Wilson Eik Filho pela colaboração na seleção e acompanhamento dos pacientes e principalmente pelos valorosos conselhos em relação ao delineamento deste estudo.

Aos professores Josmar Mazucheli, Sebastião Gazola e Terezinha Guedes pelo auxílio nas análises estatísticas.

À empresa STEVIAFARMA S/A pelo apoio financeiro e pela manipulação das cápsulas utilizadas no tratamento instituído durante este estudo.

Ao Laboratório Santo Antonio na pessoa do bioquímico Ernesto G. Kimmelmeier por toda atenção e apoio dispensado na realização das dosagens laboratoriais.

Aos acadêmicos do 4º ano dos cursos de Medicina: Alexandre, Aline, Camilla, Flávia, Giancarlo, Juliana, Lílian, Lourival, Marcelo, Maria Cláudia, Michelle e Rosa Maria; Enfermagem: Alda e Iara; Farmácia: Anderson, Juliana e Ricardo pelo auxílio prestado.

Às amigas de trabalho Maria Angélica Raffaini Cóvas Pereira da Silva e Magda Lúcia Fêlix de Oliveira pelo apoio dispensado.

Aos amigos do curso de pós-graduação, pelo apoio e incentivo conferido nas horas necessárias.

À minha família, especialmente à minha mãe Sidinal e ao meu esposo Luiz Mario pelo constante incentivo e pela compreensão das horas subtraídas de nosso convívio para execução deste trabalho.

Àqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho.

E, sobretudo a Deus que em sua infinita sabedoria guiou os meus passos para que pudesse chegar até aqui.

RESUMO

Neste estudo, investigamos o potencial hipolipemiante do extrato seco do fruto da *Solanum melongena* (berinjela), o qual tem sido comercializado no Brasil para o tratamento da hiperlipidemia humana. Assim, um estudo experimental ensaio clínico randomizado (duplo-cego) objetivando avaliar a eficácia da *Solanum melongena* administrada oralmente foi realizado. Este estudo consistiu de 41 voluntários hiperlipidêmicos alocados para tratamento com *Solanum melongena* (21 indivíduos) ou placebo (20 indivíduos). Cada voluntário recebeu duas cápsulas contendo *Solanum melongena* (450 mg) ou placebo (450 mg) duas vezes ao dia. Foi realizado acompanhamento clínico e laboratorial nos dias 30, 60 e 90 após a instituição do tratamento. Os dados obtidos antes do início do tratamento foram considerados como dados iniciais do estudo (dia 0). A dose de *Solanum melongena* utilizada equivale ao empregado comercialmente para tratar hiperlipidemia no Brasil. Após 3 meses de tratamento, os valores séricos de colesterol total, LDL-c e LDL-c/HDL-c diminuíram, ($p < 0,05$), respectivamente em 8,4%, 12,3% e 9,6% no grupo tratado com *Solanum melongena*. Todavia, efeito similar foi observado no grupo placebo. Os demais parâmetros incluindo valores séricos de triglicerídeos, HDL-c, VLDL-c, AST, ALT, γ GT, glicose e índice de massa corpórea não apresentaram modificações significativas. Assim, podemos concluir que a *Solanum melongena*, pelo menos na forma comercializada no Brasil, ou seja, extrato seco do fruto, requer estudos clínicos que comprovem o efeito hipolipemiante antes de ser recomendada para o tratamento das dislipidemias.

Palavras-chave: *Solanum melongena*. Berinjela. Hiperlipidemia. Plantas medicinais.

ABSTRACT

In this study we investigated the hypolipidemic potential of dried powdered fruits of *Solanum melongena* (eggplant) which has been commercialized to treat human hyperlipidemia in Brazil. Thus, a double-blind randomized placebo controlled study of the effectiveness of oral *Solanum melongena* was performed. This study consisted of 41 hyperlipidemic volunteers allocated to active treatment (21 subjects) or placebo (20 subjects). Each volunteer received two capsules containing *Solanum melongena* (450 mg) or placebo (450 mg) twice daily. The patients were followed on day 30, 60 and 90 after starting the treatment. The data obtained before the treatment were considered as initial data (day 0). The dose of *Solanum melongena* utilized, correspond to that given to treat hyperlipidemia in Brazil. After 3 months, serum total cholesterol, LDL-c and LDL-c/HDL-c decreased, ($p < 0.05$), 8,4%, 12,3% e 9,6% respectively in the group treated with *Solanum melongena*. However similar effect was observed in the placebo group. The other parameters, including serum triglycerides, HDL-c, VLDL-c, AST, ALT, γ GT, glucose and body mass index, showed no significant changes. Thus, we concluded that *Solanum melongena*, at least in the form commercialized in the Brazil, i.e., dried, powdered fruits, require further clinical trials that prove the hypolipidemic effect before being recommended to dyslipidemia treatment.

Keywords: *Solanum melongena*. Eggplant. Hyperlipidemia. Herbal medicine.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfato
ALT	Alanina amino transferase
AST	Aspartato amino transferase
ATP	Adenosina trifosfato
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DACs	Doenças arteriais coronarianas
e.p.m.	Erro padrão da média
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HDL-c	High-density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)
HMG-CoA	Hidroximetil glutaril Coenzima A
IMC	Índice de massa corpórea
IDEM	Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá
LDL-c	Low-density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)
NADH	Nicotinamida Dinucleotídeo Adenina
NAD ⁺	Nicotinamida Dinucleotídeo Adenina Oxidada
Res.	Resolução
TG	Triglicerídeos
VLDL-c	Very low-density lipoprotein (Lipoproteína de muito baixa densidade)
ω-3	Ômega 3
γGT	Gama glutamil transferase

LISTA DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
1	<i>Solanum melongena</i> LINN. A : evidencia o fruto maduro e a flor. B : evidencia as folhas e o fruto maduro.	26
2	Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.	44
3	Distribuição dos pacientes segundo o gênero.	44
4	Distribuição dos pacientes segundo o local de residência.	44
5	Distribuição dos pacientes segundo a renda mensal.	45
6	Distribuição de pacientes segundo o consumo de medicamentos de uso contínuo. A : tipos utilizados. B : quantidade utilizada.	46
7	Distribuição dos pacientes segundo o IMC.	47
8	Distribuição dos valores das concentrações de colesterol total (A), LDL-c (B), HDL-c (C) e triglicerídeos (D) entre os pacientes segundo as categorias de referência em mg/dL.	48
9	Distribuição dos pacientes segundo o tipo de dislipidemia.	49
10	Frasco contendo cápsulas de extrato seco de <i>Solanum melongena</i> (Produto A). Frasco contendo cápsulas de talco (placebo - Produto B).	52

11	Efeito do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo. Os valores de AST (A) e ALT (B) foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *(p<0,05) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média ± e.p.m.	54
12	Efeito do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo. Os valores de γ GT foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *(p<0,05) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média ± e.p.m.	55
13	Efeito do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo. Os valores da glicemia foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *(p<0,05) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média ± e.p.m.	56
14	Efeito do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo. Os valores de colesterol total (A), LDL-c (B), HDL-c (C), LDL-c/HDL-c (D), VLDL-c (E) e triglicérideos (F) foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *(p<0,05) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média ± e.p.m.	58
15	Efeito do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo. Os valores do IMC foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. As barras verticais representam a média ± e.p.m.....	59

LISTA DE TABELAS

TABELA		PÁGINA
1	Características gerais dos pacientes alocados nos grupos <i>Solanum melongena</i> ou placebo antes do início do tratamento.	43
2	Distribuição dos pacientes segundo o nível de escolaridade.	45
3	Valores de AST, ALT e γ GT antes e ao final do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo.	55
4	Valores da glicemia antes e ao final do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo.	56
5	Perfil lipídico antes e ao final do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo.	57
6	Avaliação do peso corpóreo e IMC antes e ao final do tratamento com <i>Solanum melongena</i> ou placebo.	59

PUBLICAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO

- ✓ Ausência de efeito hipolipemiante da *Solanum melongena* L. (Berinjela) em pacientes hiperlipidêmicos. SILVA, G. E. C.; TAKAHASHI, M. H.; EIK-FILHO, W.; ALBINO, C. C.; TASIM, G. E.; SERRI, L. A. F.; ASSEF, A. H.; CORTEZ, D. A. G.; BAZOTTE, R. B. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, *in press*.

COMUNICAÇÕES EM CONGRESSO

- ✓ Investigação do Potencial Redutor do Peso Corporal e Hipolipemiante da *Solanum melongena* (Berinjela) em Pacientes de Maringá e Região. SILVA, G. E. C.; CORTEZ, D. A. G.; MAZUCHELI, J.; TAKAHASHI, M. H.; EIK-FILHO, W.; ALBINO, C. C.; TASIM, G. E.; SERRI, L. A. F.; ASSEF, A. H.; BAZOTTE, R. B. In: III Congresso do Instituto de Diabetes e Endocrinologia – Obesidade. **Resumos**, Maringá, Paraná, Brasil, de 21 a 22 de março de 2003.

Obs.: Este trabalho recebeu o prêmio de 1º lugar na categoria de pesquisa clínica.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 DISLIPIDEMIAS	15
1.1.1 Conceito, classificação e valores de referência.....	15
1.1.2 Epidemiologia e saúde pública.....	16
1.1.3 Tratamento	18
1.1.3.1 Tratamento não farmacológico.....	18
1.1.3.2 Tratamento farmacológico convencional.....	18
1.1.4 Emprego de drogas vegetais e fitofármacos como alternativa de tratamento das dislipidemias.....	21
1.2 SISTEMÁTICA VEGETAL DA <i>SOLANUM MELONGENA</i>.....	23
1.2.1 A família Solanaceae.....	23
1.2.2 O gênero <i>Solanum</i>	24
1.2.3 <i>Solanum melongena</i>	25
1.2.3.1 Atividade farmacológica da <i>Solanum melongena</i>	27
2 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
2.1 ESTUDO CLÍNICO.....	30
2.1.1 Tipo de Estudo	30
2.1.2 Local de Estudo.....	31
2.1.3 Equipes de Trabalho	31
2.1.4 População de Estudo	32
2.1.4.1 Critérios de Inclusão.....	32
2.1.4.2 Critérios de Exclusão.....	33
2.1.5 Fonte de Dados.....	33
2.1.5.1 Dosagem de Triglicerídeos.....	35
2.1.5.2 Dosagem de Colesterol Total, HDL-c, LDL-c e VLDL-c.....	36
2.1.5.3 Dosagem de AST – Aspartato Amino Transferase.....	37
2.1.5.4 Dosagem de ALT – Alanina Amino Transferase	38
2.1.5.5 Dosagem de γ GT – Gama Glutamil Transferase.....	38
2.1.5.6 Dosagem de Glicose	39
2.1.6 Seleção dos Pacientes.....	40
2.1.7 Aleatorização.....	42

2.1.8 Perfil dos Pacientes Seleccionados	43
2.1.9 Desenho do Estudo	49
2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
3 RESULTADOS.....	53
3.1 ADESÃO AO TRATAMENTO.....	53
3.2 RESPOSTA AO TRATAMENTO	53
3.2.1 Avaliação das Concentrações Séricas de AST, ALT, γ GT	54
3.2.2 Avaliação da Concentração Sérica de Glicose.....	55
3.2.3 Avaliação do Perfil Lipídico	56
3.2.4 Avaliação do Peso Corpóreo.....	59
3.2.5 Avaliação dos Pacientes através do Acompanhamento Clínico.....	60
5 CONCLUSÃO	72
6 REFERÊNCIAS.....	73
ANEXOS	80
APÊNDICES	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 DISLIPIDEMIAS

1.1.1 Conceito, classificação e valores de referência

Na prática clínica é comum encontrarmos os termos dislipidemia e hiperlipidemia utilizados como sinônimos. No entanto, hiperlipidemia representa o aumento das concentrações plasmáticas de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) ou ambos, enquanto dislipidemia se refere às alterações dos lipídeos que incluem o aumento de LDL-c (lipoproteína de baixa densidade) e redução de HDL-c (lipoproteína de alta densidade) (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

Neste trabalho adotaremos o termo dislipidemia que inclui as alterações de CT, LDL-c, HDL-c e/ou TG.

De acordo com sua etiologia, as dislipidemias podem ser primárias (de causa genética) ou secundárias (causadas por doenças tais como hipotireoidismo, diabetes mellitus, alcoolismo, obesidade, insuficiência renal e medicamentos).

As principais modalidades de dislipidemias sob o ponto de vista laboratorial compreendem as seguintes situações: hipercolesterolemia isolada (aumento de CT e/ou aumento de LDL-c); hipertrigliceridemia isolada (aumento de TG), hiperlipidemia mista (valores aumentados de CT e de TG) e diminuição isolada de HDL-c ou associada a aumento de TG ou LDL-c. Sendo esta classificação válida para indivíduos em dieta livre e sem medicação hipolipemiante há pelo menos quatro semanas. Assim, a determinação do perfil lipídico é feita através das determinações de CT, HDL-c, LDL-c e TG (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Os valores de referência utilizados para determinar o perfil lipídico em

indivíduos maiores de 20 anos de idade, atualmente aceitos (ANEXO A), são recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Departamento de Aterosclerose) e baseados no *National Cholesterol Education Program* (2001).

1.1.2 Epidemiologia e saúde pública

O conceito de que as dislipidemias predispõem à aterosclerose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral é universalmente aceito pela comunidade científica, e apesar de as dislipidemias constituírem risco independente de doença arterial coronariana (DAC), sua associação com outros fatores de risco aumenta a prevalência de eventos coronarianos. Os fatores de risco mais importantes são a hipercolesterolemia por aumento de LDL-c, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus e a hereditariedade (história de DAC prematura na família: homens < 55 anos e mulheres < 65 anos). Além desses, a idade também deve ser levada em consideração. Homens com mais de 45 anos e mulheres após a menopausa, principalmente com estilo de vida sedentário compõem grupo de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Entre as mulheres, para as quais existe historicamente uma subvalorização da DAC, os índices de mortalidade são elevados. Nos EUA, 500.000 mulheres morrem a cada ano em consequência de DAC em comparação às 189.000 que morrem de todos os tipos de câncer combinado (BERTOLAMI; FALUDI, 1998). Outro aspecto preocupante é o surgimento de um número cada vez maior de estudos apontando alta prevalência de dislipidemia em crianças (PRIETO et al., 1998). Por outro lado, o *The Multiple Risk Factor Intervention Trial* (1990), demonstrou o papel protetor do HDL-c frente as DACs além de confirmar a relação positiva entre elevado

LDL-c e maior ocorrência de DAC.

Apesar de existir a correlação entre dislipidemia e DAC, sabe-se que parte dos pacientes que desenvolvem DAC apresentam valores de LDL-c e de CT na faixa limítrofe ou, não raramente, abaixo desse nível, enquanto indivíduos com CT na faixa limítrofe ou elevado podem nunca desenvolver esta doença (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).

De forma geral 30% da população brasileira maior de 35 anos tem colesterol plasmático elevado. Esta elevação pode levar à formação de ateromas, desencadeando a obstrução das artérias e precipitando o surgimento de DACs. Este aspecto é agravado pelo fato de que em nosso país o acesso ao diagnóstico e terapêutica adequada frente às dislipidemias não atingem 8% dos indivíduos envolvidos (COUTO, 1998).

Em 1988 existiam no Brasil cerca de 70 mil pacientes em tratamento de dislipidemia. Em dois anos o número subiu para 200 mil. Hoje são aproximadamente 500 mil pessoas em tratamento e apesar disso, esse número representa apenas 6% de todas as pessoas que deveriam se tratar. Este fato é preocupante, pois sabendo que as dislipidemias predispõem às DACs, a falta de tratamento agrava ainda mais o panorama nacional (BRASIL, 2000a).

Segundo dados do Centro Nacional de Epidemiologia, a mortalidade por DACs no Brasil vem sendo crescente ao longo dos anos e tem se destacado como a principal causa de morte, só no ano 2000 elas foram responsáveis por 27,5% das mortes no Brasil (LAURENTI, 2000).

De acordo com estas observações, nas últimas décadas temos evidenciado um declínio na mortalidade por DAC em países desenvolvidos, enquanto o oposto tem ocorrido em países em desenvolvimento (OUNPUU; NEGASSA; YUSUF, 2001).

1.1.3 Tratamento

A terapêutica das dislipidemias, de comprovada eficiência, tem por finalidade fundamental a prevenção primária e secundária da DAC. Devendo ser indicada sistematicamente e mantida indefinidamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Existem duas modalidades de tratamento denominadas de tratamento farmacológico e tratamento não farmacológico.

1.1.3.1 Tratamento não farmacológico

Consiste em mudanças individualizadas no estilo de vida, que compreendam hábitos alimentares saudáveis, busca e manutenção do peso ideal, exercício físico aeróbico regular, combate ao tabagismo e promoção do equilíbrio emocional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

1.1.3.2 Tratamento farmacológico convencional

Quando a normalização do perfil lipídico não é alcançada apenas com o tratamento não farmacológico, deve ser considerada a introdução de fármacos isolados ou associados, dependendo da necessidade. No entanto, a manutenção do tratamento não farmacológico deve ser continuada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Atualmente temos no mercado nacional 5 classes de medicamentos hipolipemiantes, a saber:

- ✓ **Estatinas ou vastatinas** (sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina) atualmente são os medicamentos de escolha para redução da LDL-c em adultos (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001). Sua ação ocorre por inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima chave na síntese do colesterol, a qual proporciona a diminuição da síntese intracelular do colesterol, aumento da formação dos receptores de LDL-c e diminuição das VLDL-c (lipoproteína de muito baixa densidade) (VAUGHAN; MURPHY; BUCKLEY, 1996). Estudos clínicos como o *West of Scotland Coronary Prevention* (SHEPHERD et al., 1995) de prevenção primária e o *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (1994), de prevenção secundária demonstram que as estatinas reduzem a morbidade e a mortalidade em pacientes com ou sem DAC.
- ✓ **Resinas seqüestradoras de ácidos biliares** (colestiramina e cloridrato de colestipol) são fármacos não absorvíveis que diminuem a absorção de sais biliares, conseqüentemente do colesterol. Normalmente são utilizadas como adjuvante no tratamento das hipercolesterolemias graves, não acompanhada de hipertrigliceridemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).
- ✓ **Fibratos** são fármacos derivados do ácido fíbrico (clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, genfibrosila, etofibrato e ciprofibrato), indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena com aumento correspondente de VLDL-c plasmática (TAKAHASHI; BAZOTTE, 2004).
- ✓ **Acipimox** em altas doses reduz o CT, LDL-c e VLDL-c e eleva a HDL-c plasmática em diversos tipos de dislipidemia. Quando bem tolerado é eficaz, seja como terapia primária ou, comumente, como terapia auxiliar. No entanto, a grande incidência de efeitos colaterais limita seu uso (TAKAHASHI;

BAZOTTE, 2004).

- ✓ **Ezetimibe** é a mais nova classe de redutores de colesterol. Age ao nível de intestino delgado, inibindo a absorção de CT que culmina com a redução do aporte para o fígado, conseqüentemente, ocorre um aumento da depuração do colesterol sanguíneo (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2004).

Ainda como forma de tratamento das dislipidemias vem sendo utilizados os ácidos graxos poliinsaturados (ω -3) e o Orlistat, porém seus papéis frente a prevenção da aterosclerose não estão bem estabelecidos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Como sugerido anteriormente, o tratamento das dislipidemias deve ser mantido indefinidamente. Apesar disto, dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), indicam que o acesso ao medicamento no Brasil é muito baixo. Apenas 20% dos pacientes que vão ao médico compram o medicamento prescrito. No entanto, este problema da não adesão aos tratamentos prescritos não é vivenciado exclusivamente no Brasil. Por exemplo, uma pesquisa realizada em Liverpool mostrou que um quarto dos pacientes que recebem prescrição de estatinas não fazem uso destas substâncias (WOODMAN, 2004).

Não entraremos no mérito dos motivos que levam pacientes à não adesão ao tratamento. Porém, no Brasil podemos sugerir, que a falta de recursos financeiros é o principal fator, uma vez que o custo imputado ao tratamento das dislipidemias é alto. Este fato tem levado a população a buscar cada vez mais tratamentos alternativos para as doenças de caráter crônico, como é o caso das dislipidemias. Entre esses tratamentos alternativos destacaremos a utilização de plantas.

1.1.4 Emprego de drogas vegetais e fitofármacos como alternativa de tratamento das dislipidemias

Elvin-Lewis (2001) afirmou que estamos presenciando o “retorno ao natural”. A utilização de medicamentos à base de plantas tem sido cada vez mais freqüente, sendo esta uma característica mundial. No entanto, nos países em desenvolvimento, este fator é muito mais evidente devido à pobreza que leva a falta de acesso à medicina moderna. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, 65 a 80% da população mundial que vive em países em desenvolvimento dependem essencialmente de plantas para os cuidados básicos de saúde (CALIXTO, 2000).

Para o tratamento das dislipidemias encontramos alguns relatos na literatura sobre plantas que podem atuar como agentes hipolipemiantes. No entanto, grande parte delas ainda não tem comprovação científica. Entre estas destacamos: *Allium sativum*, *Camelia sinensis*, *Cynara scolymus*, *Panax notoginseng*, *Polygonum multiflorum*.

Por outro lado, temos presenciado atualmente a popularização do uso de *Solanum melongena* (berinjela) na forma de cápsulas do extrato seco da planta como forma de tratamento das dislipidemias, particularmente para a hipercolesterolemia. No entanto, apesar de sua reputação popular como agente hipolipemiante, não há trabalhos na literatura que comprovem seguramente sua eficácia em humanos. Além disso, a comercialização dessas cápsulas em farmácias no Brasil é feita sem o registro do produto no Ministério da Saúde.

Esta falta de comprovação científica nos aspectos de eficácia, segurança e toxicidade em relação ao uso da *Solanum melongena* como agente hipolipemiante e a constatação de que apesar disso seu uso é bastante popular, nos leva a ponderar

sobre a utilização de plantas como alternativa para tratamentos de doenças crônicas ou não. Pois de maneira geral a população acredita que a utilização de plantas é sempre segura e livre de efeitos adversos (HARNACK; DeROSIER; RYDELL, 2003). No entanto, muitos pesquisadores têm demonstrado efeitos adversos advindos do uso de plantas medicinais (ERNST, 2002; FUGH-BERMAN; ERNST, 2001; VALLI; GIARDINA, 2002).

Apesar disso, a utilização de plantas medicinais deixou de ter um caráter doméstico e passou a ser alvo das grandes indústrias farmacêuticas nacionais e internacionais.

As indústrias farmacêuticas têm investido cada vez mais na produção de fitoterápicos. No entanto, são escassos os investimentos feitos em estudos clínicos para confirmar a eficácia e segurança da utilização dos produtos lançados no mercado (CALIXTO, 2000).

Outro grande problema relacionado ao uso de fitofármacos, evidenciado em diversos estudos (BAST et al., 2002; CALIXTO, 2000; CHAN, 2003; ELVIN-LEWIS, 2001; NEWALL; ANDERSON; PHILLIPSON, 2002) é a falta de padronização de procedimentos relacionados à manipulação desses medicamentos, gerando dúvidas quanto à qualidade do produto final.

Podemos apontar alguns estudos realizados no Brasil que evidenciaram contaminação microbiológica dos fitoterápicos nas formas sólidas e líquidas e também em drogas vegetais comercializadas em feiras-livres para decocto e infusão (ARAUJO; OHARA, 2000; FISCHER; OHARA; SAITO, 1993, 1996; FISCHER; SAITO, 1988; SANTOS; OLIVEIRA; TOMASSINI, 1995). No entanto, este problema de contaminação não se restringe apenas ao Brasil. Ernest e Pittler (2002) também discutiram esse tópico e acrescentaram outros, como as possíveis adulterações ou

substituições de material botânico durante a manipulação desses produtos.

Na verdade, esta preocupação com a padronização de procedimentos relacionados com a manipulação de medicamentos fitoterápicos e drogas vegetais é mundial. Apesar disto, não existem padrões regulatórios universais.

Atualmente a tendência de padronização caminha no sentido da utilização dos dados da Comissão Germânica E, a qual combina dados científicos e conhecimentos tradicionais sobre plantas (CALIXTO, 2000).

No Brasil a legislação que regulamenta os fitoterápicos é a Resolução número 17 de 24 de fevereiro de 2000 (BRASIL, 2000b).

1.2 SISTEMÁTICA VEGETAL DA *SOLANUM MELONGENA*

1.2.1 A família Solanaceae

A família Solanaceae é constituída por aproximadamente 90 gêneros e 2600 espécies incluindo árvores, arbustos e plantas herbáceas. São nativas da América Central e do Sul, porém encontram-se distribuídas por todo mundo (SILVA et al., 2003).

A investigação química em plantas desta família determinou a presença de muitos constituintes esteroidais em extratos de vários órgãos, especialmente flores e frutos verdes ou maduros (SIQUEIRA et al., 1988).

Uma característica importante desta família é a presença de alcalóides, os quais muitas vezes conferem característica de toxicidade à planta. Destacamos algumas plantas de grande importância que pertencem a esta família: *Atropa belladonna* L. (alcalóides: atropina e hiosciamina), *Hyoscyamus niger* L. (alcalóides: hiosciamina, hioscina e escopolamina), *Nicotiana tabacum* L. (alcalóide: nicotina)

(WIKIPEDIA, 2001)

O gênero *Solanum* L. pertence à família Solanaceae (SILVA et al., 2003).

1.2.2 O gênero *Solanum*

O gênero *Solanum* compreende cerca de 1700 espécies, distribuídas em todo o mundo principalmente nas regiões de clima tropical e temperado (WILLIS, 1980). Estima-se que cerca de 1100 espécies encontram-se na América do Sul (VIEIRA; CARVALHO, 1993). Devido ao grande número de espécies deste gênero, o mesmo deu nome à Família Solanaceae (KANADA, 1997).

Podemos destacar dentro deste gênero, espécies bastante conhecidas empregadas na nossa culinária, tais como: *Solanum lycopersicum* (tomate), *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Solanum melongena* (berinjela). Uma espécie de uso bastante difundido na medicina popular é a *Solanum paniculatum* (jurubeba), muito empregada nas afecções hepáticas e nas afecções das vias biliares (CÔRREA; BATISTA; QUINTA, 1998).

O gênero *Solanum* é muito conhecido devido a presença de alcalóides esteroidais, onde a espirosolana e solasodina são comumente distribuídas (BARBOSA-FILHO et al., 1991). Os alcalóides esteroidais são uma importante fonte de matéria prima para a síntese parcial de hormônios sexuais e corticosteróides, bem como de substâncias tóxicas e nocivas ao ser humano e aos predadores e parasitas de plantas (HEFTMANN, 1975).

A solasodina também tem sido utilizada no tratamento de carcinoma basocelular, em queratose solar, queratocantona, verruga, acne, psoríase,

hemorroída e inflamação da pele (AUSTRALIA, 1979 apud SIQUEIRA, 1988¹).

Além da presença de alcalóides, no gênero *Solanum* também são encontrados flavonóides, os quais pertencem a um vasto grupo de compostos polifenólicos. Inicialmente o interesse por polifenóis advinha do seu papel na pigmentação e sabor das plantas. Recentemente seus possíveis benefícios sobre a saúde humana, particularmente sobre flavonóides, relacionados ao papel antioxidante, tem sido investigados (ROSS; KASUM, 2002).

1.2.3 *Solanum melongena*

A *Solanum melongena* L., conhecida popularmente no Brasil como berinjela, também recebe outras denominações conforme o país em que se encontra. São exemplos: *aubergine*, na França; *berenjena*, na Espanha; *brinjal* ou *eggplant*, na Inglaterra; *eierfrucht* ou *eirpflange*, na Alemanha; *melanzana* ou *petociano*, na Itália; *nasu*, no Japão; *vángi*, na Índia, entre outros. Acredita-se que esta planta seja originária da Índia (CÔRREA, 1926).

A *Solanum melongena* L. é uma planta herbácea que mede de um metro e meio a dois metros de altura. Possui folhas alternas, ovais, angulosas, brancacento-tomentosas na página inferior; flores violáceas, grandes, às vezes com mácula amarela; fruto baga liso e luzidios de cor roxa, coroada pelo cálice persistente e quase sempre espinescente (Figura 1) (CÔRREA, 1926).

Apesar do tipo descrito acima ser o mais conhecido em nosso meio, há outros tipos de berinjelas: berinjela comprida da China, de frutos brancos, finos e

¹ AUSTRÁLIA. 540812(C1 C0 7J71/00). Steroid formulation for skin disorder treatment. CHAM, B. E.; GERNNS, E. H. J.; GERNNS, H. H. 06 Dec 1984 Appl. 80/57853, 02 May 1979. 24pp.

recurvados; berinjela do Tibete, de cor branca puxando para o verde; berinjela preta de Pequim; berinjela monstruosa das Antilhas; e a berinjela de boi, encontrada em Minas Gerais, de frutos grandes e esféricos, que serve de alimento aos bois (ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983).

A *Solanum melongena* contém em sua composição minerais (ferro, cálcio), vitaminas (riboflavina, tiamina, nicotinamida, vitamina C), proteínas, carboidratos, água, fibra, gordura e caroteno (TINDAL, 1965, apud IGWE; AKUNYILI; OGBOGU, 2003²). Ejoh; Mbiapo e Fokou (1996), analisando a composição nutricional dos frutos verdes de *Solanum melongena* encontraram baixas concentrações de aminoácidos essenciais; entre os minerais o potássio foi o mais abundante, seguido pelo fósforo, magnésio e cálcio; e ainda fibras, lipídeos totais, proteínas e carboidratos. Guimarães et al. (2000), analisando o fruto da *Solanum melongena* evidenciaram a presença de proteínas, lipídeos, fibras, cálcio e fósforo, além de saponinas e polifenóis.

A presença de flavonóides em *Solanum melongena* foi evidenciada pela primeira vez em 1933, segundo Noda (2000). Posteriormente, outros autores o tem isolado com intuito de investigar suas propriedades (KAYAMORI; IGARASHI, 1994; NAGASE et al., 1998; SUDHEESH et al., 1997, 1999).

² TINDAL, H. D. *Fruits and Vegetables in West África*. 2nd ed. London: Oxford University Press, 1965. p. 5, 8, 105

A**B**

Figura 1 - *Solanum melongena* LINN. **A:** evidencia o fruto maduro e a flor. **B:** evidencia as folhas e o fruto maduro.

1.2.3.1 Atividade farmacológica da *Solanum melongena*

Existem relatos de que as folhas de *Solanum melongena* em infusão são diuréticas, auxiliando na eliminação de cálculos renais (CRUZ, 1979, ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1983). Caribé e Campos (1991), propõem que a decocção dos frutos e folhas da berinjela na proporção de 30 a 40 g/L de água podem ser utilizados no tratamento da hipercolesterolemia e afecções hepáticas, e que a ingestão do fruto como alimento auxilia na artrite, gota, reumatismo, diabetes, indigestão, obstipação intestinal e insônia. Enquanto que o suco atua na nefrite, pielonefrite, cistite e uretrite bacteriana. Acrescentam ainda o uso tópico das folhas na forma de cataplasma em queimaduras, abscessos, furúnculos e herpes. Porém, apesar de todas essas indicações não há estudos que comprovem estas afirmações.

Na literatura encontramos estudos sobre a *Solanum melongena* que abordam

algumas de suas possíveis propriedades:

- ✓ **Acuidade visual:** a *Solanum melongena* crua, pode ser efetiva em pacientes que sofrem de glaucoma (IGWE; AKUNYILI; OGBOGU, 2003).
- ✓ **Analgésica:** o extrato alcoólico da planta exibiu ação analgésica não narcótica em ratos (VOHORA; KUMAR; KHAN, 1984).
- ✓ **Antiaterogênica:** estudo histopatológico realizado em coelhos tratados com chá de *Solanum melongena* evidenciou melhora no desenvolvimento de placas de ateroma (MISTCHEK, 1975 a, b).
- ✓ **Antiinflamatória:** foi observado em camundongos que receberam oralmente extrato aquoso da *Solanum melongena* uma hora antes da indução da inflamação (HAN et al., 2003).
- ✓ **Antimutagênica:** extratos da casca de *Solanum melongena* obtidos através do fracionamento com diversos solventes orgânicos apresentaram ação antimutagênica em cepas de *Salmonella typhimurium* (YOSHIKAWA et al., 1996).
- ✓ **Antioxidante:** flavonóides extraídos da *Solanum melongena* apresentaram potente efeito antioxidante em ratos (NODA et al., 2000; SUDHEESH et al., 1999).
- ✓ **Hipoglicêmica:** estudo realizado em ratos alimentados com ração à base de *Solanum melongena* sugere efeito hipoglicêmico (DERIVI et al., 2002).
- ✓ **Hipolipidêmica:** flavonóides extraídos da *Solanum melongena* (KAYAMORI; IGARASHI, 1994; SUDHEESH et al., 1997), extrato alcoólico (URREA, et al., 1995) e suco do fruto preparado com água (JORGE et al., 1998), evidenciaram redução nos níveis de colesterol em animais. Além disso, Guimarães et al. (2000) utilizaram a infusão do pó do fruto da *Solanum*

melongena por 5 semanas, sugerindo um discreto e transitório efeito sobre a colesterolemia em humanos.

Assim, podemos constatar através desses estudos que apesar do uso popular da *Solanum melongena* como agente hipolipemiante, poucos são os trabalhos que evidenciam este fato. E mais raros são os estudos realizados em humanos.

Diante desse fato decidimos investigar a ação da *Solanum melongena* frente às dislipidemias, particularmente na hipercolesterolemia.

Assim, nosso trabalho abordará o emprego da *Solanum melongena* na forma de cápsulas de extrato seco.

A decisão de utilizar cápsulas foi tomada no sentido de simularmos a utilização comercial da *Solanum melongena*, já que estão sendo consumidas indiscriminadamente pela população para tratamento da hipercolesterolemia e são vendidas livremente em farmácias e drogarias de todo Brasil. Além da falta de comprovação científica do efeito hipolipemiante da *Solanum melongena* as cápsulas comercializadas não são consideradas medicamento, pois tem registro no Ministério da Agricultura.

Ao depararmos com esta realidade sentimo-nos estimulados a realizar este estudo, pois sabemos que as dislipidemias se não tratadas adequadamente podem levar à sérias complicações de saúde. Particularmente a hipercolesterolemia, cuja evolução pode originar angina pectoris, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras afecções.

Desta forma, o presente estudo tem por objetivo investigar o potencial hipolipemiante da *Solanum melongena* simulando o uso comercial pela população através do emprego de cápsulas de extrato seco do produto em questão.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 ESTUDO CLÍNICO

Como forma de atender a legislação nacional vigente no que se refere às normas de pesquisas em seres humanos definidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), Resolução nº 196/96, o projeto deste estudo foi previamente submetido ao comitê de ética em pesquisa (COPEP) da Universidade Estadual de Maringá, tendo sido aprovado sob parecer nº 021/2002 (ANEXO B).

2.1.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de intervenção do tipo experimental executado por meio de um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo cego onde somente o analista conhecia qual era o grupo experimental e qual era o grupo controle.

O ECR é um modelo de pesquisa em que os participantes são distribuídos aleatoriamente em grupo experimental e grupo controle. O primeiro é submetido à manobra experimental que se quer testar, e o segundo recebe tratamento convencional ou mesmo placebo. Os grupos são acompanhados simultaneamente e prospectivamente, e devido a aleatorização, cada um dos participantes tem a mesma chance de entrar no grupo teste ou grupo controle (MARCILIO, 1995).

2.1.2 Local de Estudo

O local destinado à investigação foi o município de Maringá – PR, por meio do Instituto de Endocrinologia e Diabetes de Maringá (IDEM) e da Clínica de Cardiologia (CLINICOR).

Estes locais foram priorizados devido ao bom relacionamento entre investigadores e os médicos daquelas clínicas e principalmente pela disponibilidade e caráter científico dos clínicos.

O IDEM é uma entidade que atende pacientes encaminhados através da Secretaria Municipal de Saúde para consultas ambulatoriais, além dos pacientes particulares ou conveniados a planos de saúde. Seu corpo clínico é constituído de seis médicos endocrinologistas e dois residentes em endocrinologia. Destes, cinco participaram do estudo.

A CLINICOR é uma entidade que atende pacientes ambulatoriais particulares ou conveniados a planos de saúde. O corpo clínico é constituído por dois médicos cardiologistas, dos quais um participou do estudo.

2.1.3 Equipes de Trabalho

Para viabilização deste estudo foram constituídas equipes de trabalho, que reuniram-se periodicamente para definir a padronização dos procedimentos que seriam adotados.

A participação da equipe médica foi de fundamental importância para o desenvolvimento deste trabalho. Já a equipe técnica, constituída por dois

farmacêuticos e um estatístico, responsabilizou-se pelo desenvolvimento do estudo e análise dos resultados.

Após diversas reuniões entre a equipe médica e técnica, onde foi amplamente discutido o desenho e a padronização dos procedimentos, concluiu-se os critérios para este estudo, conforme apresentado a seguir.

2.1.4 População de Estudo

A população deste estudo foi proveniente do IDEM e da CLINICOR, a qual realizou consultas de rotina durante o mês de agosto de 2002 com os médicos destas clínicas que concordaram em participar deste estudo.

Esta população foi constituída de indivíduos residentes no município de Maringá ou região (distância máxima de Maringá admitida foi de 30 km, medida esta adotada no intuito de facilitar o posterior acesso ao acompanhamento).

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

2.1.4.1 Critérios de Inclusão

- ✓ Idade entre 20 e 70 anos;
- ✓ Dislipidemia mista ou isolada;
- ✓ Colesterolemia > 200 mg/dL;
- ✓ Trigliceridemia > 150 mg/dL.

2.1.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram uma ou mais dentre as seguintes características:

- ✓ História prévia de doença cardíaca isquêmica;
- ✓ História de DAC familiar em nível de primeiro grau;
- ✓ História de doença crônica e/ou imunossupressão;
- ✓ Gravidez ou intenção de engravidar durante o período do estudo;
- ✓ Diabetes mellitus;
- ✓ Uso de medicamentos hipolipemiante ou antiobesidade;
- ✓ Alterações nas dosagens laboratoriais de aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT) e gama glutamil transferase (γ GT);
- ✓ Grau severo de dislipidemia.

Considerando os atuais valores de referência para dislipidemias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001) estabelecemos como grau severo de dislipidemia, valores de colesterol total (CT) acima de 280 mg/dL, e triglicerídeos (TG) acima de 400 mg/dL. Os valores sugeridos levam em conta a segurança do paciente em relação ao risco de complicações inerentes à hiperlipidemia.

2.1.5 Fonte de Dados

Os dados foram obtidos por meio de entrevistas, exames clínicos e dosagens laboratoriais.

As entrevistas e os exames clínicos (acompanhamento clínico) foram realizados nas dependências do IDEM, já as dosagens bioquímicas foram realizadas em laboratório de análises clínicas credenciado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

Para a primeira entrevista utilizou-se um formulário padronizado (APÊNDICE A), buscando identificação pessoal, hábitos de vida, história de moléstias atuais, história de moléstia familiar e perfil farmacoterapêutico. Posteriormente, para acompanhamento do tratamento também foram realizadas entrevistas. No entanto, um outro tipo de formulário foi usado (APÊNDICE B), quando se buscou verificar modificações em relação a hábitos de vida, principalmente referentes à dieta e prática de exercícios físicos, adesão ao tratamento, além de possíveis reações adversas.

Os exames clínicos seguiram a rotina estabelecida pelos médicos participantes do estudo, com ênfase na avaliação do peso corpóreo e altura para posterior cálculo do índice de massa corpórea (IMC). O IMC é considerado pela Organização Mundial de Saúde (1997) como uma das medidas utilizadas para avaliar obesidade, sendo calculado pela fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$. Os valores de referência para o IMC encontram-se no ANEXO C.

As medidas antropométricas foram realizadas sempre pelo mesmo observador, utilizando para tal uma balança Filizola[®] com capacidade para 150 kg, sensibilidade de 100 g. Para as medidas de peso os voluntários encontravam-se com roupas leves e descalços. A altura (em metros) foi medida com uma régua extensível para 2,15 m, considerando os voluntários descalços, em posição ereta e olhando para frente.

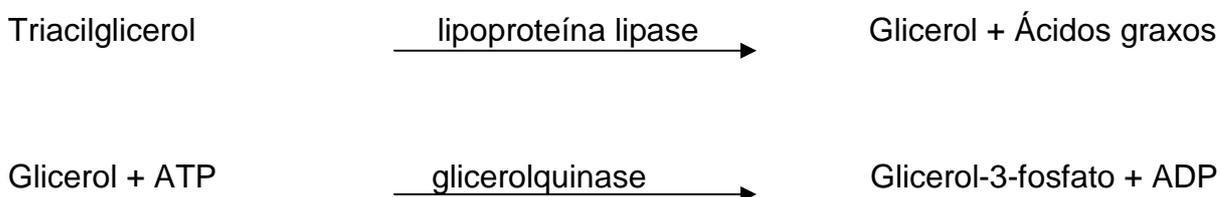
As dosagens laboratoriais incluíram a avaliação do perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, VLDL-c e TG), principal objetivo do estudo, acrescentadas pelas determinações de AST, ALT, γ GT e glicemia que serviram de orientação para exclusão dos pacientes caso houvesse alteração destes parâmetros.

As amostras de sangue foram coletadas sempre no período da manhã, respeitando-se um jejum de 12 horas. Foram realizadas quatro coletas com intervalo de 30 dias entre elas. Na possibilidade do dia da coleta coincidir com uma segunda-feira ou após um feriado, esta era adiada por mais um dia.

Os métodos bioquímicos utilizados para avaliação do perfil lipídico, enzimas hepáticas e glicemia estão descritos abaixo.

2.1.5.1 Dosagem de Triglicerídeos

A concentração de triglicerídeos no soro foi determinada através de método enzimático, de acordo com a técnica de Bucolo e David (1973). Neste método, o glicerol liberado na hidrólise dos triacilgliceróis, na reação catalisada pela lipoproteína lipase, é convertido pela ação da glicerolquinase em glicerol-3-fosfato, que é oxidado a dihidroxiacetona e H_2O_2 na presença da glicerol-3-fosfato oxidase. A reação de acoplamento que ocorre entre H_2O_2 , 4-aminoantipirina e n-etil-n-sulfopropil-m-anisidina (ESPAS) é catalisada pela peroxidase produzindo a quinoneimina que tem máximo de absorbância em 540 nm. Devem ser consideradas as seguintes reações resumidas:

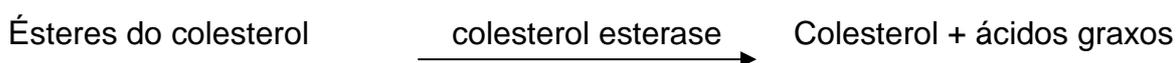




A intensidade da cor violeta formada é diretamente proporcional à concentração de triacilglicerol na amostra. Os valores obtidos foram expressos em mg/dL.

2.1.5.2 Dosagem de Colesterol Total, HDL-c, LDL-c e VLDL-c

A concentração de colesterol no soro foi determinada através de método enzimático, de acordo com a técnica de Allain et al. (1974). Neste método, o colesterol e seus ésteres são separados das lipoproteínas plasmáticas por detergentes. Os ésteres de colesterol são hidrolisados pela enzima colesterol esterase a colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre é oxidado pela colesterol oxidase a colest-4-en-ona e H_2O_2 . Na presença de peroxidase e H_2O_2 o fenol e a 4-aminoantipirina são oxidados formando a antipirilquinonimina com absorvidade máxima em 500 nm. A intensidade da cor vermelha formada na reação final é diretamente proporcional à concentração de colesterol na amostra. Devem ser consideradas as seguintes reações resumidas:





As concentrações séricas de CT, HDL-c e LDL-c foram avaliadas segundo o método descrito anteriormente. Entretanto, para dosar HDL-c e LDL-c as amostras de soro foram previamente tratadas com reagentes precipitantes específicos para que somente o colesterol presente em cada uma destas lipoproteínas pudesse ser quantificado. Para determinação do valor de VLDL-c utilizou-se a fórmula de Friedewald, descrita abaixo:

$$\text{TG}^*/5 = \text{valor de VLDL-c (colesterol contido nas VLDL)}$$

*Válido apenas para TG < 400 mg/dL

Os valores obtidos foram expressos em mg/dL.

2.1.5.3 Dosagem de AST – Aspartato Amino Transferase

A atividade da AST foi determinada através do método descrito por Bergmeyer; Scheibe e Wahlefeld (1978). A AST catalisa a transferência de grupos amina do L-aspartato para o α -cetoglutarato, com a formação de L-glutamato e oxalacetato. Este é reduzido a L-malato por ação da malato desidrogenase (MDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD⁺. A conseqüente redução da absorvância em 340 nm, monitorizada espectrofotometricamente, é diretamente proporcional à atividade da enzima na amostra. As reações encontram-se abaixo:





Os valores obtidos foram expressos em U/L.

2.1.5.4 Dosagem de ALT – Alanina Amino Transferase

A atividade da ALT foi determinada através do método descrito por Bergmeyer; Scheibe e Wahlefeld (1978). A ALT catalisa a transferência de grupos amina da L-alanina para o α -cetogluturato, com a formação de L-glutamato e piruvato. Este é reduzido a L-lactato por ação da lactato desidrogenase (LDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD^+ . A conseqüente redução da absorvância em 340 nm, monitorizada espectrofotometricamente, é diretamente proporcional à atividade da enzima na amostra. As reações encontram-se abaixo:



Os valores obtidos foram expressos em U/L.

2.1.5.5 Dosagem de γ GT – Gama Glutamil Transferase

A atividade da γ GT foi determinada através do método descrito por Szasz (1969). A γ GT catalisa a transferência de grupos γ -glutamil p-nitroanilida para a glicilglicina, com a formação de γ -glutamil glicilglicina e p-nitroanilina. A intensidade da cor amarela formada é diretamente proporcional à concentração γ GT na amostra,

monitorizada espectrofotometricamente, na absorvância em 405 nm. As reações encontram-se abaixo:



Os valores obtidos foram expressos em U/L.

2.1.5.6 Dosagem de Glicose

Empregou-se o método da glicose-oxidase, específico para quantificação de glicose (BERGMEYER; BERNT, 1974).

Neste método, a glicose é oxidada enzimaticamente pela glicose-oxidase (GOD) a ácido glucônico e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O H₂O₂, em presença de peroxidase (POD), produz a ligação oxidativa do fenol com a 4-aminofenazona (4-AF) e origina um cromógeno com máximo de absorção em 505 nm de comprimento de onda. O esquema a seguir resume estas reações:



A glicemia foi expressa em mg/dL.

2.1.6 Seleção dos Pacientes

A seleção foi realizada durante o mês de agosto de 2002. A população de estudo foi constituída por 2620 pacientes, sendo 1878 provenientes do IDEM e 742 provenientes da CLINICOR.

Estes 2620 pacientes referem-se ao total de pacientes atendidos nas duas clínicas, no entanto, quatro dos dez médicos pertencentes a estas clínicas, embora convidados, não participaram do estudo. Desta forma, nossa amostra inicial passou a ser de 1579 pacientes.

Inicialmente os médicos participantes do estudo realizaram uma seleção prévia dos pacientes que realizaram suas consultas de rotina durante 30 dias, conforme os critérios estabelecidos para inclusão e exclusão. Nesta fase estavam aptos a participar do estudo 73 pacientes, os quais foram informalmente convidados a participar deste estudo.

Posteriormente entramos em contato via telefone com estes pacientes e os convidamos a participar de uma palestra, a qual foi proferida no auditório municipal Hélio Moreira da cidade de Maringá – PR no dia 02 de setembro de 2002.

Nesta palestra os pacientes receberam explicações de como o estudo seria conduzido, salientando que parte deles receberiam placebo, e enfatizando também a importância da manutenção do estilo de vida, principalmente em relação a dieta e prática de exercícios físicos. Estas informações e orientações gerais sobre a pesquisa foram feitas por escrito (APÊNDICE C).

Foi dada a oportunidade aos pacientes de fazerem questionamentos, os quais foram prontamente atendidos.

Finalmente, os que aceitaram participar na categoria de voluntários (68 pacientes), pois não receberiam nenhum tipo de pagamento pela participação, foram considerados como nossa população de estudo e neste momento assinaram o termo de consentimento informado (APÊNDICE D).

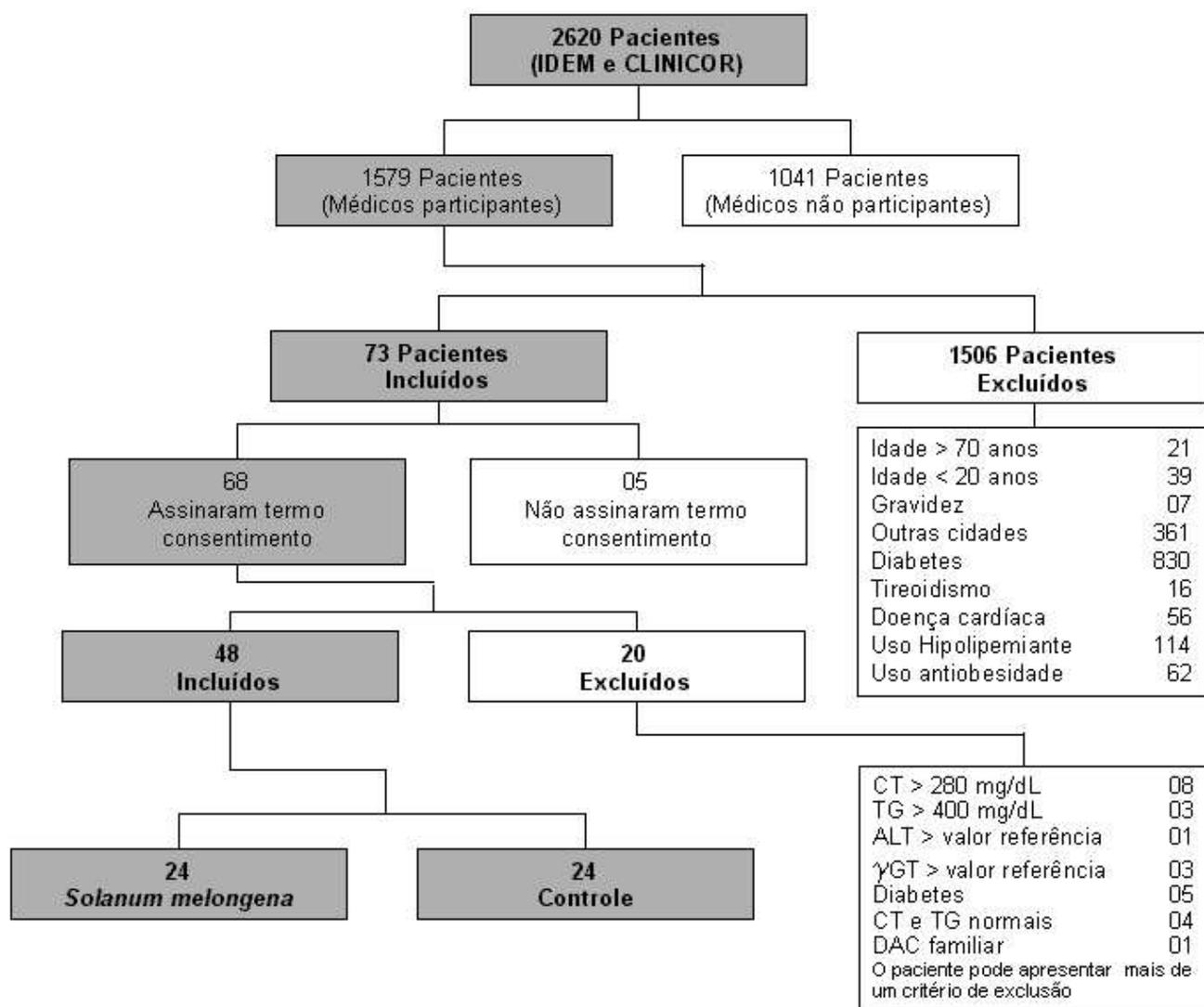
Deste ponto em diante demos início à seleção definitiva destes pacientes.

Os pacientes que assinaram o termo de consentimento receberam uma requisição para que pudessem dirigir-se ao laboratório de análises clínicas em dia previamente agendado e em jejum a fim de realizar as primeiras dosagens laboratoriais sem nenhum ônus a eles. Neste mesmo dia após a coleta de sangue eles foram submetidos à entrevista e ao exame clínico.

Após análise dos resultados obtidos a partir das dosagens laboratoriais, entrevista, e exame clínico, permaneceram no estudo 48 pacientes, os quais foram efetivamente considerados como população do estudo. Estes resultados foram considerados como dados iniciais do estudo, denominados como dia 0 (zero).

Os 20 pacientes que ficaram fora do estudo apresentaram um ou mais dentre os critérios de exclusão estabelecidos. Sendo os motivos que os levaram à exclusão foram: 1) colesterolemia acima do valor máximo estabelecido, isto é, 280 mg/dL = 8 pacientes; 2) trigliceridemia acima de 400mg/dL = 3 pacientes; 3) ALT acima dos valores de referência = 1 paciente; 4) γ GT acima dos valores de referência = 3 pacientes; 5) presença de diabetes mellitus = 5 pacientes; 6) colesterol e triglicérides dentro dos parâmetros normais de referência = 4 pacientes; 7) história de DAC familiar = 1 paciente.

Podemos observar o detalhamento da seleção através do fluxograma abaixo:



Tendo então concluída a seleção, realizamos a aleatorização dos pacientes em dois grupos, e traçamos o seu perfil.

2.1.7 Aleatorização

Os pacientes foram aleatorizados de forma a constituir um grupo experimental (*Solanum melongena*) e um grupo controle (placebo). Ambos os grupos tiveram n igual a 24 (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes alocados nos grupos *Solanum melongena* ou placebo antes do início do tratamento.

Parâmetros	<i>Solanum melongena</i>	Placebo
Número de pacientes	24	24
Gênero	2 homens e 22 mulheres	5 homens e 19 mulheres
Idade (anos)	50,95 ± 1,84	52,63 ± 2,30
IMC (Kg/m ²)	27,93 ± 0,98	27,80 ± 0,76
Colesterol total (mg/dL)	242,63 ± 5,13	243,21 ± 4,25
HDL-c (mg/dL)	54,71 ± 2,17	56,88 ± 1,76
LDL-c (mg/dL)	155,96 ± 4,97	155,79 ± 4,97
LDL-c/HDL-c	2,96 ± 0,15	2,80 ± 0,13
Triglicérides (mg/dL)	160,04 ± 15,32	152,67 ± 13,88
VLDL-c (mg/dL)	31,92 ± 3,07	30,54 ± 2,77
AST (U/L)	19,25 ± 1,04	18,45 ± 0,81
ALT (U/L)	22,13 ± 2,12	21,21 ± 1,98
γGT (U/L)	25,41 ± 4,80	21,25 ± 3,59
Glicose (mg/dL)	90,62 ± 2,23	88,63 ± 1,95

Valores apresentados como média ± erro padrão da média (e.p.m.).

2.1.8 Perfil dos Pacientes Selecionados

Ao traçarmos o perfil dos 48 pacientes selecionados observamos as seguintes características.

- ✓ **Idade:** variou de 29 a 70 anos, sendo a faixa etária predominante de 50 a 59 anos (Figura 2).

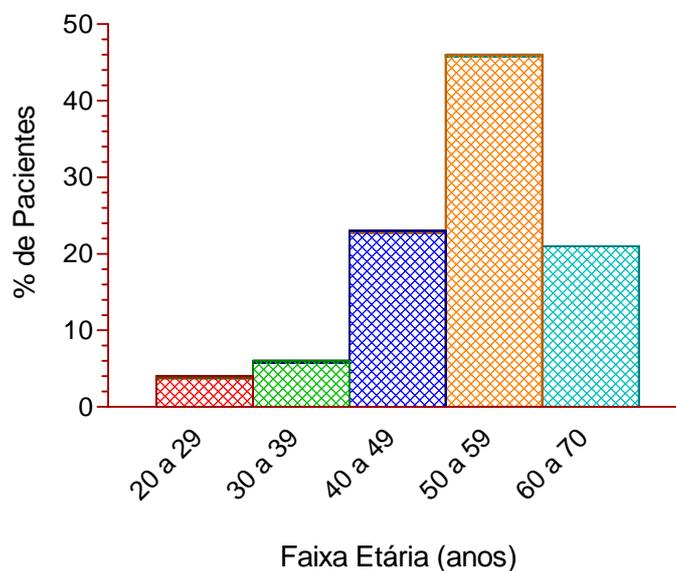


Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

- ✓ **Gênero:** a amostra foi predominantemente feminina (Figura 3).

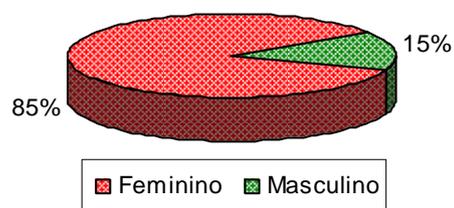


Figura 3 - Distribuição dos pacientes segundo o gênero.

- ✓ **Local de Residência:** a maioria dos pacientes residia no município de Maringá (Figura 4).

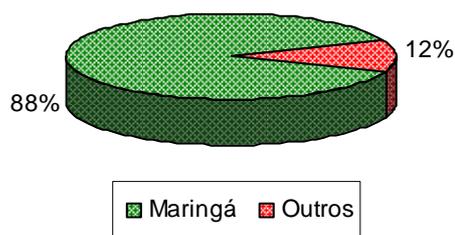


Figura 4 - Distribuição dos pacientes segundo o local de residência.

- ✓ **Renda mensal:** a faixa de renda foi dividida em 3 classes. A classe predominante foi a de renda entre 4 e 10 salários mínimos (Figura 5).

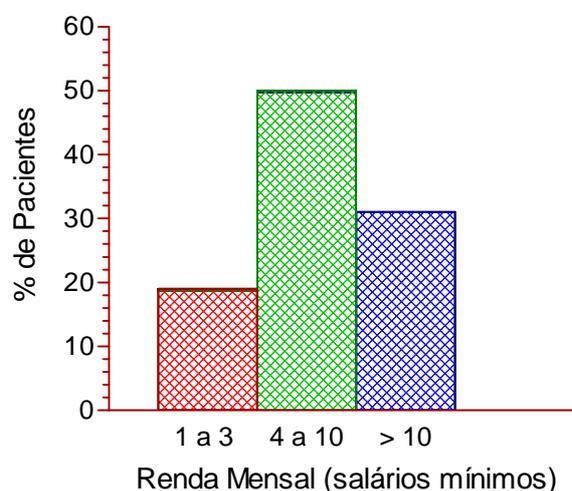


Figura 5 - Distribuição dos pacientes segundo a renda mensal.

- ✓ **Nível de Escolaridade:** podemos observar na Tabela 2 que todos os pacientes incluídos neste estudo eram alfabetizados.

Tabela 02 - Distribuição dos pacientes segundo o nível de escolaridade.

ESCOLARIDADE	Quantidade	Porcentagem	Acumulado
Ensino Fundamental Incompleto	11	22,92	22,92
Ensino Fundamental Completo	4	8,33	31,25
Ensino Médio Incompleto	5	10,42	41,67
Ensino Médio Completo	14	29,17	70,84
Ensino Superior Incompleto	3	6,25	77,09
Ensino Superior Completo	11	22,92	100
Total	48	100	100

- ✓ **Perfil Farmacoterapêutico:** 68% dos pacientes (Figura 6 B) alegaram uso contínuo, sob prescrição médica, de diferentes tipos de medicamentos. Estes estão descritos na Figura 6 A. Por meio da Figura 6 B observamos a quantidade de medicamentos utilizada por paciente.

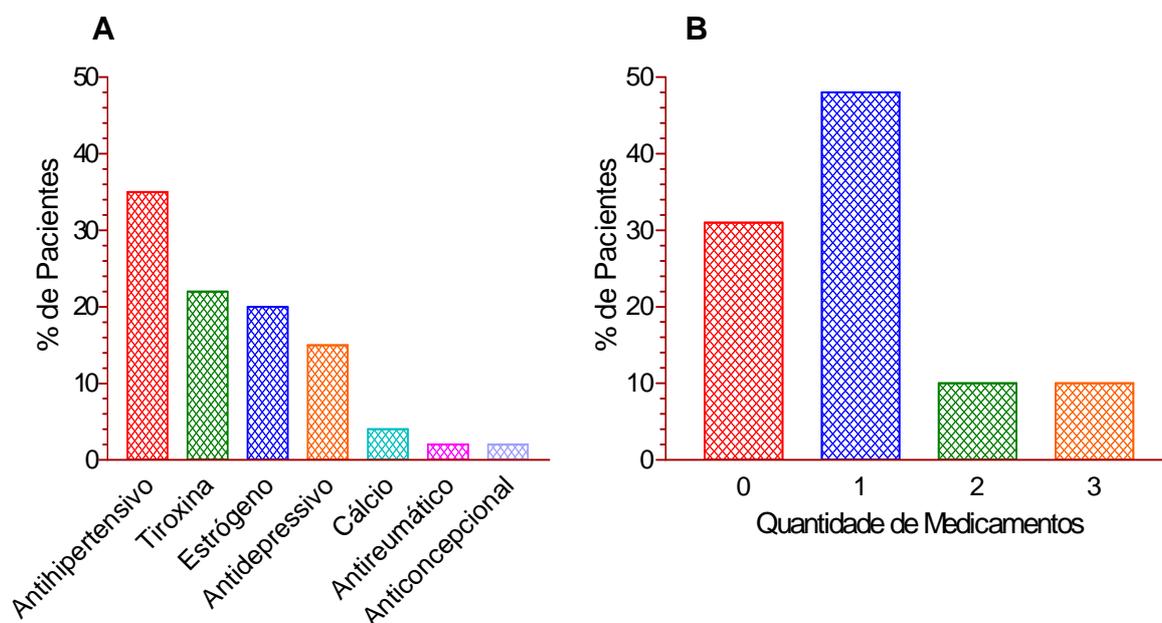


Figura 6: Distribuição dos pacientes segundo o consumo de medicamentos de uso contínuo. **A:** tipos utilizados. **B:** quantidade utilizada.

- ✓ **Uso de plantas medicinais:** o hábito de utilizar plantas medicinais rotineiramente foi constatado em 40% dos pacientes.
- ✓ **Fatores de risco para DACs:** além da presença de hiperlipidemia, os pacientes também apresentavam: 1) hipertensão (35,4%); 2) sedentarismo (31,2%); 3) obesidade (25%); 4) tabagismo (8,3%).

Foram considerados sedentários aqueles que não praticavam nenhum tipo de atividade física regular e tabagistas os que fumavam quantidade \geq a 10 cigarros/dia.

- ✓ **Peso corpóreo:** a média de peso apresentada pelos pacientes foi de 70,7 Kg, tendo como categoria predominante, baseadas no IMC, os portadores de sobrepeso, representando 48% do total de pacientes (Figura 7).

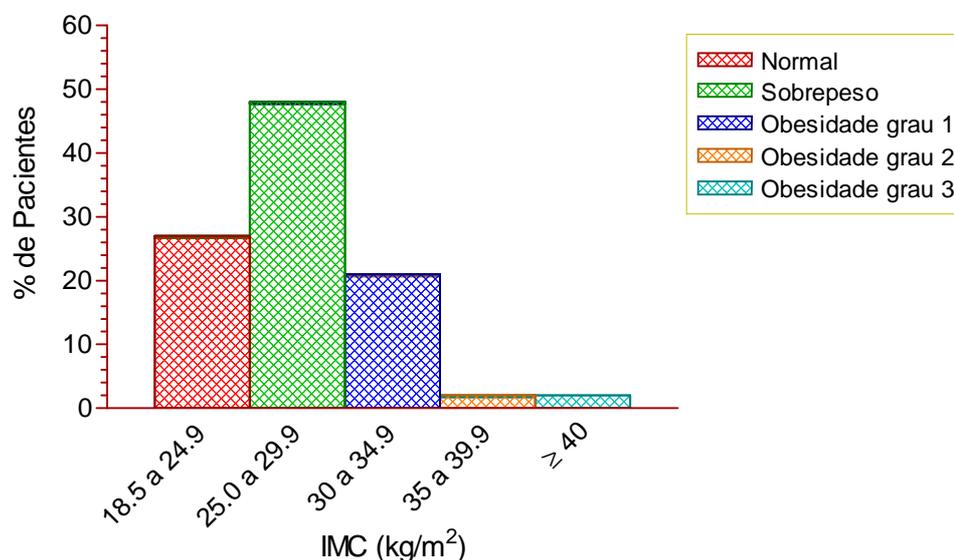


Figura 7 - Distribuição dos pacientes segundo o IMC.

- ✓ **Dieta:** ao serem questionados sobre dieta nenhum paciente relatou fazer dieta rigorosa. Porém, 54,2% afirmaram evitar algum tipo de alimento, visando reduzir a colesterolemia ou o ganho de peso, sendo os alimentos gordurosos, seguidos pelos doces e massas, os mais citados.
- ✓ **Perfil lipídico:** Os valores médios que evidenciam o perfil lipídico foram expressos em mg/dL e correspondem a: CT = 242,92 variando entre 188 a 280, com destaque para a categoria limítrofe representada por 52% do total de pacientes; LDL-c = 155,88 (105 a 192) destacando a categoria alto (42% dos pacientes); HDL-c = 55,79 (35,0 a 74,0) destacando a categoria denominada desejável, com 60% dos pacientes; VLDL-c = 31,23 (12,0 a 73,0) e TG = 156,35 (60 a 367) com 34% dos pacientes na categoria alto (Figura 8).

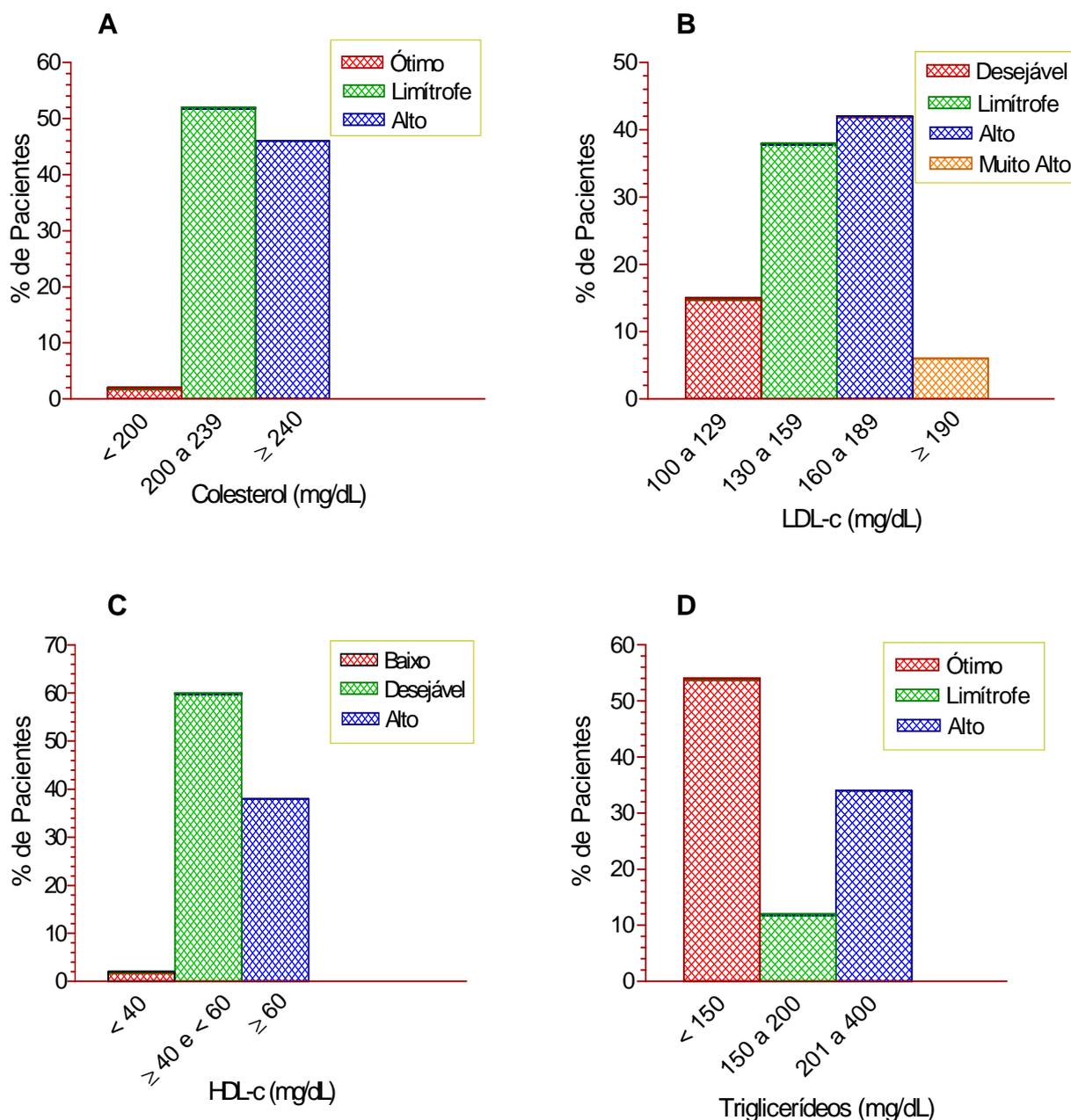


Figura 8 - Distribuição dos valores das concentrações de colesterol total (A), LDL-c (B), HDL-c (C) e triglicerídeos (D) entre os pacientes segundo as categorias de referência em mg/dL.

- ✓ **Tipos de Dislipidemia:** todos os pacientes apresentavam pelo menos um dos parâmetros considerados para dislipidemia. A frequência de pacientes com dislipidemia mista foi de 38%, correspondendo a 8 pacientes do grupo *Solanum melongena* e 10 do grupo placebo. Para dislipidemia isolada o predomínio de alteração foi para o colesterol total (Figura 9).

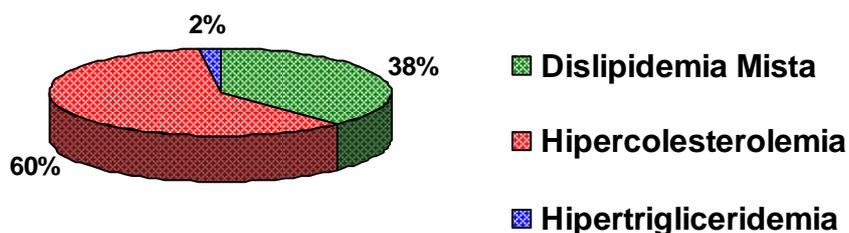


Figura 9 - Distribuição dos pacientes segundo o tipo de dislipidemia.

- ✓ **Valores de AST, ALT e γ GT:** os pacientes selecionados apresentaram valores de AST, ALT e γ GT dentro dos atuais valores de referência (ANEXO D).
- ✓ **Glicemia:** nenhum paciente selecionado era diabético. As dosagens bioquímicas da glicose permaneceram dentro dos atuais valores de referência (ANEXO E).

2.1.9 Desenho do Estudo

Este estudo de intervenção do tipo experimental realizado por ensaio clínico randomizado (duplo cego), onde somente o analista sabia sobre o grupo experimental e o grupo controle, teve como período de abrangência os meses de setembro a dezembro de 2002, perfazendo um total de 90 dias.

Os pacientes foram acompanhados simultaneamente a cada 30 dias. O acompanhamento teve caráter clínico e laboratorial.

Tanto o acompanhamento clínico quanto o laboratorial foram realizados conforme descrito no item 2.1.5.

Todos os pacientes receberam recomendação expressa para não mudarem seus hábitos alimentares e prática de exercícios físicos durante o estudo.

Os resultados obtidos de cada variável analisada no tempo 30, 60 e 90 dias foi sempre comparada aos valores iniciais de seu próprio grupo, considerada como dia 0 de forma a verificar se o tratamento proporcionaria mudanças significativas em relação ao valor inicial. Além disso, ao final dos 90 dias os resultados obtidos foram comparados intergrupos de forma a verificar se havia diferenças entre o grupo tratado com *Solanum melongena* e o grupo controle que recebeu placebo.

Cada paciente recebeu uma carteirinha de identificação de membro participante do estudo (APÊNDICE E), e uma agenda que orientava os dias exatos de retorno para acompanhamento clínico e laboratorial (APÊNDICE F). Além disso, recebia a cada retorno uma nova requisição com os pedidos de exames a serem encaminhados ao laboratório de análises clínicas (APÊNDICE G), a qual os isentava de qualquer custo sobre os exames realizados.

Para instituição do tratamento foi necessário o preparo das cápsulas nos moldes de como é comercializada atualmente no mercado brasileiro. Desta forma as cápsulas foram preparadas pela empresa STEVIAFARMA S/A de acordo com o Manual de Boas Práticas para a Fabricação de Produtos Farmacêuticos (BRASIL, 1994).

O extrato seco da *Solanum melongena* L. foi adquirido do laboratório Ervaquímica e fornecido pela empresa STEVIAFARMA S/A sob lote nº 669, fabricado em janeiro de 2002 e com prazo de validade de dois anos.

As cápsulas oferecidas ao grupo experimental foram preparadas a partir do extrato seco de *Solanum melongena* na dose de 450 mg/cápsula. O grupo controle

recebeu cápsulas contendo talco (450 mg/cápsula) como produto inerte, não havendo diferença visual entre os dois tipos de cápsulas (Figura 10).

O acondicionamento das cápsulas foi realizado em frascos plásticos lacrados, idênticos para os dois tipos de cápsulas. No rótulo dos frascos constava apenas a identificação do estudo clínico, seguido da indicação “Produto A ou Produto B” e descrição sobre o modo de usar. Porém, visualmente não havia diferença entre eles (Figura 10).

Cada frasco continha 124 cápsulas, quantidade suficiente para 30 dias de tratamento com sobra de um dia.

O grupo experimental foi então submetido ao tratamento com *Solanum melongena* através da ingestão diária de 4 cápsulas de 450 mg cada, sendo duas após o almoço e duas após o jantar. O grupo controle seguiu a mesma rotina do grupo experimental, no entanto ingeria cápsulas contendo 450 mg de talco.

A cada retorno do paciente ele recebia um novo frasco do produto que estava consumindo, e devolvia o frasco anterior para controle da adesão ao tratamento. As sobras de cápsulas foram quantificadas e classificadas, de forma a se estabelecer critérios para avaliar a adesão, a seguir definidos:

- ✓ Adesão Ótima: nenhuma sobra
- ✓ Adesão Boa: sobra de 4 cápsulas
- ✓ Adesão Satisfatória: sobra de 8 cápsulas
- ✓ Adesão Regular: sobra de 12 cápsulas
- ✓ Adesão Ruim: sobra > 12 cápsulas



Figura 10 – Frasco contendo cápsulas de extrato seco de *Solanum melongena* (Produto A). Frasco contendo cápsulas de talco (placebo - Produto B).

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados através do teste t de Student pareado onde se comparou as médias dos dados resultantes de cada coleta (tempo 30, 60, 90 dias), dentro de cada tratamento, com a média dos dados observados no dia zero. O teste t de Student não pareado foi empregado para avaliar o desempenho médio entre os tratamentos. Para que os resultados destes testes fossem considerados válidos aplicou-se o teste M-Box para verificar a hipótese de normalidade dos dados.

Foram consideradas significativas as comparações cujo valor de p-valor foi menor que 5% ($p < 0,05$). Os resultados a seguir são apresentados como média \pm erro padrão da média (e.p.m.), obtidos com o software SAS, versão 8.0.

3 RESULTADOS

3.1 ADESÃO AO TRATAMENTO

Dentre os 48 voluntários que iniciaram o estudo 41 (85,42%) cumpriram integralmente os 90 dias de tratamento. O abandono do tratamento durante o estudo (3 do grupo *Solanum melongena* e 4 do grupo placebo) ocorreu pelos seguintes motivos: repulsa familiar ao estudo (4,16%), falta de tempo para realizar o acompanhamento (6,25%), descoberta de câncer de mama (2,08%) e razões pessoais (2,08%).

Dentre os pacientes que completaram o estudo não houve problemas relacionados à adesão ao tratamento. Este fato ficou evidenciado na medida em que os pacientes relatavam durante as entrevistas mensais terem tomado regularmente o medicamento que lhes foi fornecido. Por outro lado, buscamos confirmação dessa afirmativa através da quantificação das cápsulas remanescentes nos frascos de cada paciente que eram devolvidos regularmente a cada 30 dias. Podemos constatar que 72,4% dos pacientes tiveram adesão ótima ao tratamento; 11,4% boa; 8,9% satisfatória; 5,8% regular e apenas 1,5% foi considerada como adesão ruim.

3.2 RESPOSTA AO TRATAMENTO

Analisando as diferenças apresentadas mensalmente entre os pacientes do grupo experimental e controle que concluíram o estudo, e comparando esses resultados aos valores iniciais (tempo 0) dentro de cada grupo observamos o que segue.

3.2.1 Avaliação das Concentrações Séricas de AST, ALT, γ GT

Foi observada uma redução ($p < 0,05$) nos valores de AST e ALT nos grupos estudados em relação aos valores iniciais (tempo 0). No entanto, esta redução foi evidenciada apenas no terceiro mês de tratamento (Figura 11). Os valores de γ GT apresentaram um incremento ($p < 0,05$) no grupo controle no último mês de tratamento quando comparados aos valores iniciais (Figura 12). Porém, estas variações ocorreram dentro dos valores de referência estabelecidos.

Desta forma através das determinações de AST, ALT e γ GT não foram evidenciadas alterações hepáticas clinicamente significativas nos pacientes investigados (Tabela 3).

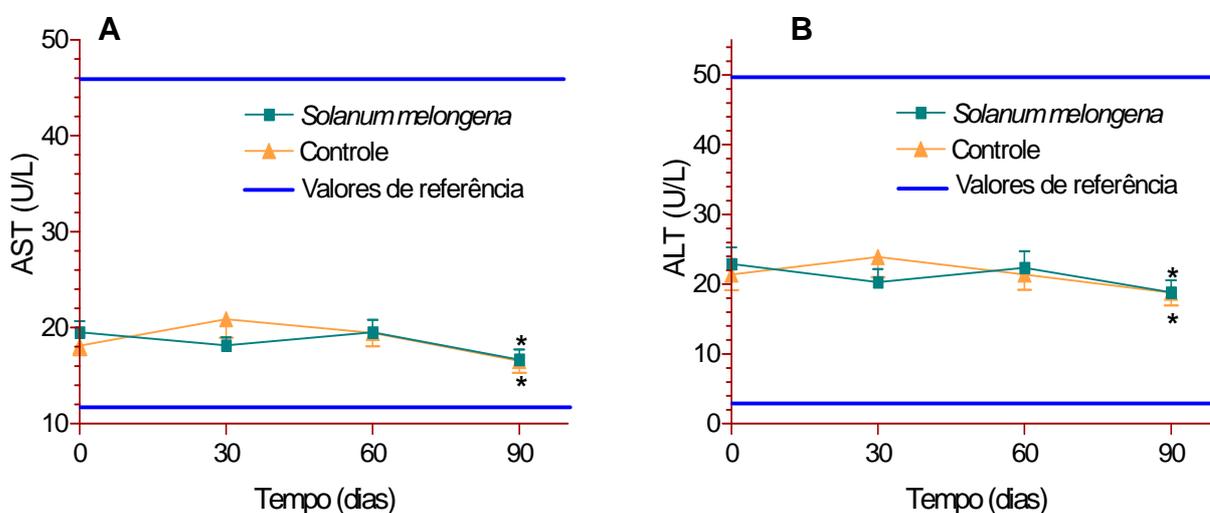


Figura 11 - Efeito do tratamento com *Solanum melongena* (■) ou placebo (▲). Os valores de AST (A) e ALT (B) foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *($p < 0,05$) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média \pm e.p.m.

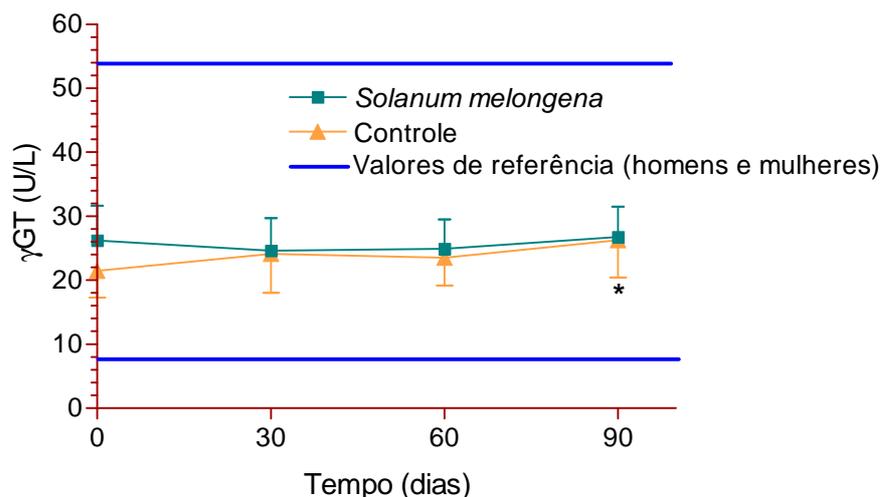


Figura 12 - Efeito do tratamento com *Solanum melongena* (■) ou placebo (▲). Os valores de γ GT foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *($p < 0,05$) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média \pm e.p.m.

Tabela 3 - Valores de AST, ALT e γ GT antes e ao final do tratamento com *Solanum melongena* ou placebo.

Parâmetros (U/L)	<i>Solanum melongena</i>		Placebo	
	Antes do Tratamento	Após o Tratamento	Antes do Tratamento	Após o Tratamento
AST	19,52 \pm 1,16	16,67 \pm 1,08*	18,10 \pm 0,94	16,55 \pm 1,22*
ALT	22,90 \pm 2,35	18,81 \pm 1,75*	21,40 \pm 2,28	18,75 \pm 1,80*
γ GT	26,24 \pm 5,45	26,76 \pm 4,75	21,45 \pm 4,16	26,30 \pm 5,89*

* $p < 0,05$. Valores apresentados como média \pm e.p.m.

3.2.2 Avaliação da Concentração Sérica de Glicose

Ambos os grupos apresentaram um incremento nos valores glicêmicos ($p < 0,05$) no último mês de tratamento em relação aos valores iniciais de seu respectivo grupo de tratamento (Tabela 4). No entanto, estes resultados não tiveram

relevância clínica, uma vez que permaneceram dentro da faixa de normalidade (Figura 13).

Tabela 4 - Valores da glicemia antes e ao final do tratamento com *Solanum melongena* ou placebo.

Parâmetro (mg/dL)	<i>Solanum melongena</i>		Placebo	
	Antes do Tratamento	Após o Tratamento	Antes do Tratamento	Após o Tratamento
Glicemia	91,86 ± 2,41	94,95 ± 2,20*	89,40 ± 2,27	95,8 ± 2,54*

*p<0,05. Valores apresentados como média ± e.p.m.

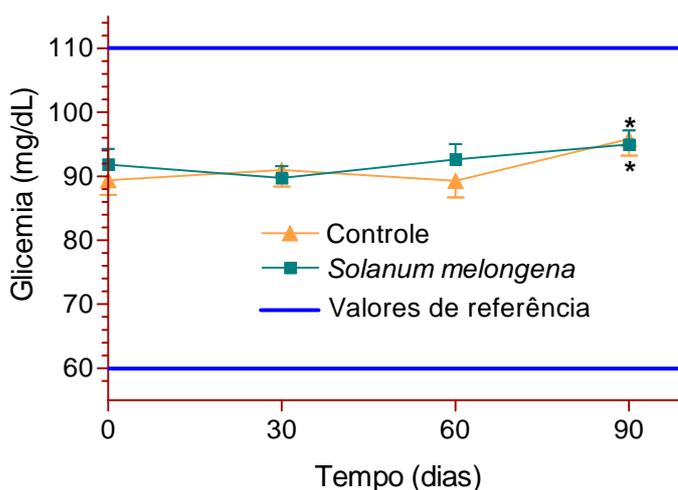


Figura 13 - Efeito do tratamento com *Solanum melongena* (■) ou placebo (▲). Os valores da glicemia foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. *(p<0,05) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média ± e.p.m.

3.2.3 Avaliação do Perfil Lipídico

No grupo *Solanum melongena* houve redução (p<0,05) nos valores de CT e LDL-c em relação aos valores iniciais (tempo 0). A redução do CT foi detectada com 60 dias de tratamento, porém a LDL-c apenas com 90 dias. A redução de LDL-c

também proporcionou uma redução ($p < 0,05$) nos valores de LDL-c/HDL-c. No entanto, os demais parâmetros que determinam o perfil lipídico não sofreram alterações significativas em seus valores ao final de 90 dias de tratamento (Figura 14).

O grupo controle apresentou resposta similar ao descrito anteriormente para o grupo *Solanum melongena* (Figura 14).

Apesar de termos observado diferenças isoladas dentro de cada grupo investigado em relação ao valor inicial, ao analisarmos as possíveis diferenças entre estes grupos, não foram constatadas diferenças entre eles.

Por meio da Tabela 5 verificamos o resultado final do tratamento instituído comparado aos seus valores iniciais (tempo 0) em relação ao perfil lipídico.

Tabela 5 - Perfil lipídico antes e ao final do tratamento com *Solanum melongena* ou placebo.

Parâmetros (mg/dL)	<i>Solanum melongena</i>		Placebo	
	Antes do Tratamento	Após o Tratamento	Antes do Tratamento	Após o Tratamento
CT	241,05 ± 5,42	220,81 ± 4,91*	241,10 ± 4,55	211,95 ± 3,84*
HDL-c	54,10 ± 2,44	52,71 ± 2,49	55,45 ± 1,96	54,45 ± 2,36
LDL-c	153,52 ± 5,24	134,71 ± 4,36*	153,20 ± 5,41	127,30 ± 4,30*
LDL-c/HDL-c	2,97 ± 0,18	2,68 ± 0,16*	2,83 ± 0,15	2,42 ± 0,14*
TG	167,43 ± 16,90	167,38 ± 18,49	162,35 ± 15,72	151,20 ± 16,82
VLDL-c	33,38 ± 3,39	33,38 ± 3,68	32,45 ± 3,14	30,20 ± 3,37

* $p < 0,05$. Valores apresentados como média ± e.p.m.

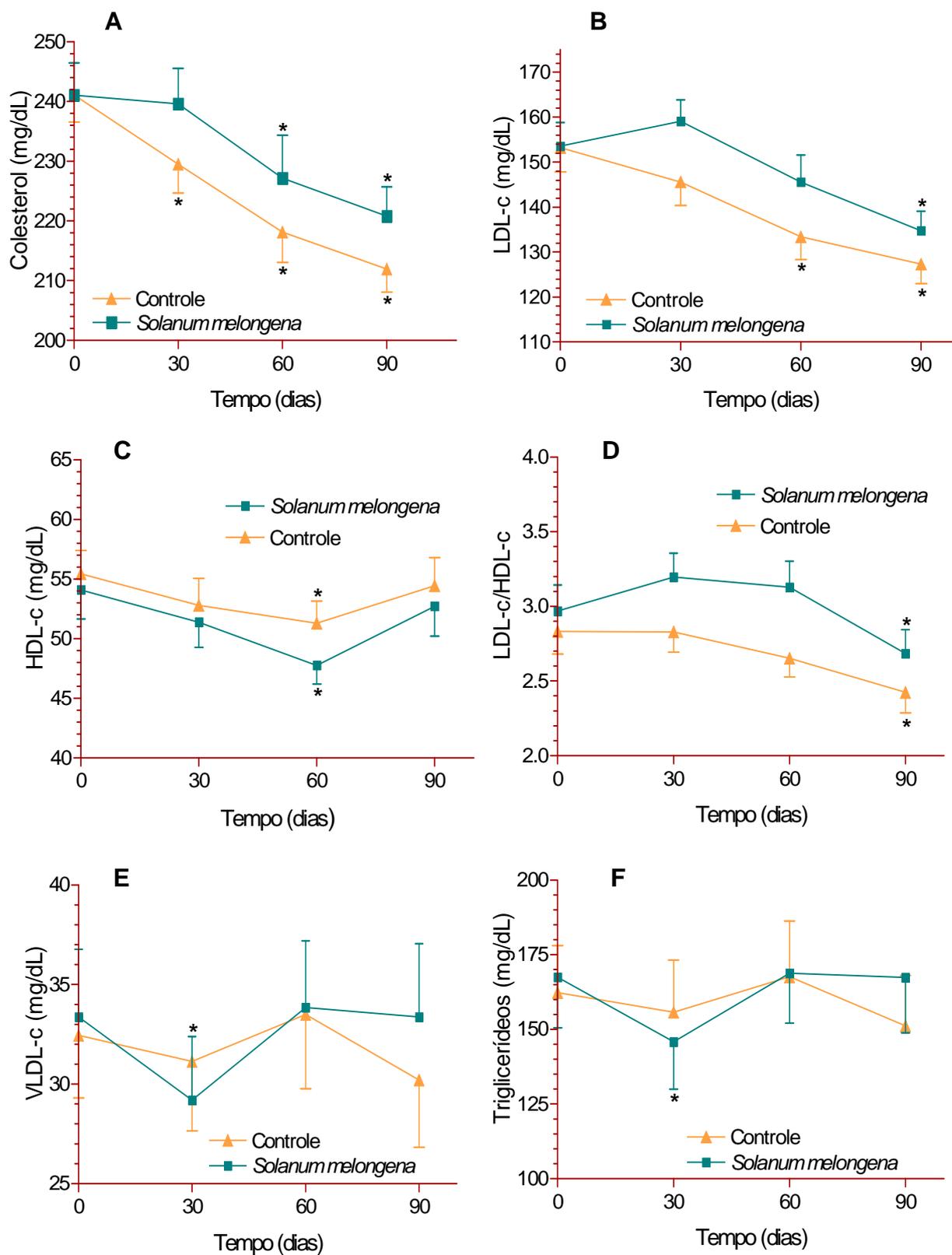


Figura 14 - Efeito do tratamento com *Solanum melongena* (■) ou placebo (▲). Os valores de colesterol total (A), LDL-c (B), HDL-c (C), LDL-c/HDL-c (D), VLDL-c (E) e triglicérides (F) foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90.

*($p < 0,05$) ao compararmos os valores de cada grupo com o seu respectivo dia 0. As barras verticais representam a média \pm e.p.m.

3.2.4 Avaliação do Peso Corpóreo

De forma geral os pacientes incluídos neste estudo perderam 0,9 Kg durante o tratamento (Tabela 6). Porém, esta redução não foi suficiente para alterar os valores de IMC (Figura 15).

Tabela 6 - Avaliação do peso corpóreo e IMC antes e ao final do tratamento com *Solanum melongena* ou placebo.

Parâmetros	<i>Solanum melongena</i>		Placebo	
	Antes do Tratamento	Após o Tratamento	Antes do Tratamento	Após o Tratamento
Peso (Kg)	70,97 \pm 2,47	70,15 \pm 2,47	72,60 \pm 2,47	71,72 \pm 2,51
IMC (Kg/m ²)	28,44 \pm 1,05	28,08 \pm 1,02	27,90 \pm 0,90	27,55 \pm 0,88

Valores apresentados como média \pm e.p.m.

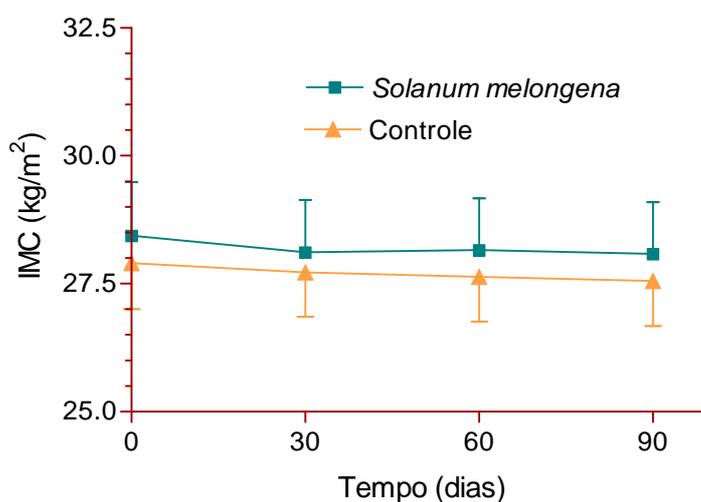


Figura 15 - Efeito do tratamento com *Solanum melongena* (■) ou placebo (▲). Os valores do IMC foram avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90. As barras verticais representam a média \pm e.p.m.

3.2.5 Avaliação dos Pacientes através do Acompanhamento Clínico

Através do acompanhamento clínico procuramos detectar modificações dos hábitos de vida dos pacientes e reações adversas.

Apenas um paciente do grupo controle alegou ter modificado seus hábitos alimentares. Ele afirmou ter evitado excesso de massas e carnes gordurosas no primeiro mês de tratamento. Nenhum paciente do grupo *Solanum melongena* relatou modificar sua dieta.

Em relação à prática de exercícios físicos não houve relatos de modificações entre os pacientes do grupo controle. Porém, dois pacientes do grupo experimental afirmaram terem modificado sua prática de exercícios. Um suspendeu a caminhada que fazia regularmente no último mês de tratamento; o outro, suspendeu a natação de três vezes por semana desde o início do estudo.

Todos os pacientes incluídos no estudo informaram que de forma geral sentiram-se bem durante o tratamento, sendo que 68,29% deles alegaram não terem percebido nenhuma modificação após a instituição do tratamento. No entanto, 31,71% pacientes declararam impressões ora positivas ora negativas em relação ao tratamento que estavam recebendo. No Quadro 1 descrevemos as impressões individuais dos pacientes.

Grupos	Impressões positivas	Impressões Negativas
<i>Solanum melongena</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Melhora da pressão arterial e do intestino ✓ Melhora da digestão ✓ Pele mais lisa ✓ Cessão do “formigamento” das mãos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diminuição do apetite ✓ Constipação no primeiro mês de tratamento (2 pacientes) ✓ Boca seca no início do tratamento
	OBS: O paciente que relatou pele mais lisa também relatou constipação	
Controle	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Maior tranquilidade e estabilização da pressão arterial ✓ Diminuição da ansiedade e da vontade de comer doces ✓ Redução do cansaço das pernas ✓ Melhor funcionamento do intestino 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enjôo e empachamento no início do tratamento ✓ Enjôo, cefaléia e tontura no último mês de tratamento ✓ Diurese mais frequente
	OBS: O mesmo paciente que referiu enjôo e empachamento, também referiu melhor funcionamento do intestino.	

Quadro 1- Impressões referidas pelos pacientes em relação ao tratamento com *Solanum melongena* ou placebo ao longo de 90 dias.

4 DISCUSSÃO

Os dados iniciais deste estudo foram obtidos por meio de entrevistas realizadas através da aplicação de um formulário padrão cujos detalhes encontram-se no Apêndice A.

De forma geral as entrevistas realizadas foram de grande importância porque permitiram a livre expressão do paciente em relação ao seu tratamento, e contribuíram para a seleção dos pacientes. Por exemplo, não foram admitidos pacientes que relataram história de DAC própria ou em parentes de primeiro grau. Além disso, as entrevistas permitiram a obtenção de informações mensais sobre dieta, prática de exercícios físicos, adesão ao tratamento e possíveis reações adversas.

É interessante observar que na entrevista inicial 68,8% dos pacientes selecionados relataram praticar exercícios físicos regulares, sendo a caminhada praticamente unânime. Além disso, 54,2% faziam algum tipo de restrição alimentar, principalmente de alimentos gordurosos. Assim, no intuito de evitar resultados não fidedignos ao estudo, recomendamos aos pacientes que não modificassem seus hábitos de alimentação e exercícios físicos durante o estudo.

O acompanhamento desses fatores foi realizado mensalmente através de entrevistas. Desta forma, analisando as respostas dos pacientes presentes no formulário de acompanhamento mensal (APENDICE B) não verificamos modificações significativas nos hábitos de alimentação e prática de exercícios físicos durante o estudo.

Além disso, as entrevistas também nos permitiram detectar a presença de efeitos adversos resultantes da utilização de placebo, os quais são bastante comuns em estudos clínicos (AMARAL; SABBATINI, 2002; BALEEIRO; BALEEIRO, 2000).

Em nosso estudo três pacientes do grupo controle relataram sentir desconforto gástrico, cefaléia, tontura e aumento da diurese (Quadro 1). Por outro lado, observamos alguns relatos de efeitos positivos com o uso de placebo.

Os pacientes pertencentes ao grupo *Solanum melongena* também apresentaram diferentes percepções em relação ao tratamento (Quadro 1). No entanto, não encontramos referências na literatura capazes de respaldar estes achados.

Com o intuito de evitar os vieses na seleção, a distribuição dos pacientes nos grupos estudados foi feita de modo aleatório. Desta forma, obtivemos a formação de grupos homogêneos para todos os parâmetros avaliados (Tabela 2).

Ao traçarmos o perfil destes pacientes observamos que todos tinham pelo menos um fator alterado para dislipidemia. Sendo a hipercolesterolemia isolada o tipo predominante de dislipidemia (Figura 9). O que consideramos como fator positivo, já que a população vem utilizando a *Solanum melongena* principalmente para redução da hipercolesterolemia.

A presença de outros tipos de doenças nos pacientes selecionados ficou evidenciada ao traçarmos o perfil farmacoterapêutico desses pacientes (Figura 6). Assim, podemos observar que 24% apresentavam hipotireoidismo. Sabe-se que o hipotireoidismo pode acarretar dislipidemias, no entanto, isto ocorre quando a reposição de Tiroxina está inadequada. Dentre os 24% dos pacientes com hipotireoidismo, todos relataram fazer assiduamente o acompanhamento com médico endocrinologista, além da reposição hormonal regular com Tiroxina.

Notamos também uma taxa considerável (22%) de pacientes fazendo reposição de estrógeno. O que pode estar relacionado ao fato de nossos voluntários terem sido predominantemente mulheres (Figura 3) de faixa etária coincidente com o período pós-menopausa (Figura 2).

Conforme descrito no perfil dos pacientes selecionados, verificamos que além da hipercolesterolemia os pacientes apresentavam importante presença de outros fatores de risco para DACs, o que nos faz refletir sobre o perigo da utilização de tratamentos inadequados para tratar dislipidemias.

Apesar disto, evidenciamos que 40% dos pacientes tinham o hábito de utilizar plantas medicinais para tratamento de diversas doenças, prática esta bastante comum em nosso país. Este fato vem de encontro ao apontado por Calixto (2000), que evidencia uma grande utilização de plantas medicinais nos países em desenvolvimento.

Em relação à adesão ao tratamento há dois pontos a considerar. O primeiro é em relação à adesão ao período do estudo, no qual obtivemos uma perda de 7 (14,6%) pacientes ao longo do tratamento. Apesar disto, essa perda não influenciou na homogeneidade dos valores iniciais entre os grupos estudados (Tabelas 3-6). De acordo com Fletcher et al. (1989), a comparação de respostas de aderentes e não aderentes ao tratamento em um ensaio randomizado pode levar a conclusões falsas. Desta forma, optamos por considerar como válidos apenas os resultados referentes aos pacientes que concluíram os 90 dias de tratamento proposto inicialmente, isto é, 41 pacientes.

O segundo ponto refere-se à adesão ao tratamento propriamente dito, onde de forma geral até 93% dos pacientes obtiveram adesão considerada satisfatória,

desta forma podemos sugerir que os resultados não sofreram alterações decorrentes da falta de adesão ao tratamento.

Em contraste ao amplo uso popular da *Solanum melongena* no tratamento da hipercolesterolemia, em nossa revisão encontramos apenas dois estudos em humanos.

No primeiro utilizou-se o fruto da *Solanum melongena* acrescido de suco de laranja batidos em liquidificador e verificou-se que o perfil lipídico permaneceu inalterado (KAKUDA et al., 1997).

No segundo utilizou-se infusão do pó do fruto da *Solanum melongena*, observando-se um discreto efeito hipocolesterolêmico (GUIMARÃES et al., 2000).

Porém, estes estudos possuem como principal limitação o fato de a *Solanum melongena* ser empregada em uma forma farmacêutica diferente da usualmente comercializada em nosso país, ou seja, cápsulas contendo extrato seco da planta que são produzidas em farmácias de manipulação ou pela indústria de fitoterápicos.

Desta forma, nesta investigação procuramos simular a utilização de preparações comercialmente disponíveis nos aspectos: forma farmacêutica, via de administração e posologia, de forma que os resultados encontrados pudessem ser utilizados na prática médica com segurança. Assim, utilizamos a mesma forma farmacêutica (cápsulas contendo 450 mg extrato seco da *Solanum melongena*), mesma via de administração (oral) e dose um pouco maior (1800 mg/dia de extrato seco de *Solanum melongena*) dividida em duas tomadas. Decidimos pela utilização de uma dose um pouco maior como medida de segurança para obtenção do efeito desejado. Pois diversos autores (BAST et al., 2002; CALIXTO, 2000; CHAN, 2003; ELVIN-LEWIS, 2001; NEWALL; ANDERSON; PHILLIPSON, 2002) têm evidenciado a falta de padronização no preparo de drogas vegetais e ou fitoterápicos.

Esta falta de padronização em relação aos procedimentos de preparo para obtenção de produtos fitoterápicos torna-se mais preocupante quando verificamos que as cápsulas da *Solanum melongena* vendidas livremente em farmácias de todo o Brasil não tem registro no Ministério da Saúde. Além disso, um estudo recente demonstrou a precariedade da qualidade de amostras comerciais de *Solanum melongena* (JERONYMO; BRANDÃO, 2003).

Os resultados desta investigação evidenciaram que o tratamento com *Solanum melongena* na forma farmacêutica, via de administração e posologia usualmente empregado pela nossa população não exerce ação efetiva no controle das dislipidemias.

Na verdade, observamos redução do CT, LDL-c e LDL-c/HDL-c nos pacientes tratados com *Solanum melongena* conforme resultados apresentados na Tabela 5. Inclusive os valores de CT foram mais baixos a partir do segundo mês de tratamento (Figura 14). Todavia, redução semelhante ocorreu no grupo controle. A melhora do perfil lipídico no grupo controle poderia ser atribuída a um fenômeno conhecido por efeito placebo.

Com o objetivo de detectar efeitos na trigliceridemia analisamos separadamente os resultados referentes aos pacientes que apresentaram dislipidemia mista e/ou hipertrigliceridemia (Figura 9). A análise dos resultados demonstrou que não houve alterações ao final do tratamento nos grupos investigados (resultados não apresentados).

Contra-pondo-se aos nossos resultados, há estudos empregando animais de laboratório que indicam efeito hipolipemiante da *Solanum melongena*. Por exemplo, flavonóides extraídos de frutos de *Solanum melongena* administrados oralmente mostraram ação hipolipidêmica em ratos normais e hipercolesterolêmicos

(KAYAMORI; IGARASHI, 1994; SUDHEESH et al., 1997). Além disso, propriedades antiaterogênicas de dietas contendo *Solanum melongena* foram observadas em coelhos (JORGE, et al., 1998; MITSCHEK, 1975a, b). O nasunin, uma substância antioxidante encontrada na *Solanum melongena* (KAYAMORI; IGARASHI, 1994; NODA et al., 2000) poderia explicar o efeito favorável desta planta na lipídemia, peroxidação lipídica e reversão da disfunção endotelial em modelos experimentais de hipercolesterolemia (JORGE, et al., 1998) e ateromas experimentais (MITSCHEK, 1975a, b).

A diferença entre nossos resultados e os estudos demonstrando propriedade hipolipemiante para a *Solanum melongena*, poderia ser justificada pelo fato de que estas investigações envolveram modelos experimentais animais onde foi empregado frações da *Solanum melongena* (SUDHEESH et al., 1999 e 1997), extrato alcoólico (URREA, et al., 1995) ou substâncias isoladas (KAYAMORI; IGARASHI, 1994; NODA et al., 2000), condições nas quais o princípio ativo estaria mais concentrado em relação ao extrato seco que foi utilizado neste estudo.

No entanto, este aspecto não é unânime. Pois, há estudos empregando animais de laboratório nos quais não foram observados melhora da hiperlipídemia (ENÉAS et al., 2002; KRITCHEVSKY et al., 1975; SILVA et al., 1999).

Podemos perceber que em alguns estudos com *Solanum melongena* os efeitos hipolipemiante e antiaterogênico estão relacionados à presença de flavonóides. Assim, constatamos na literatura que os flavonóides têm sido utilizados como agentes antioxidantes, antitrombóticos e hipolipemiantes. Hertog et al., 1993; Knecht et al., 1996; Ross e Kasum, 2002 e Vinson e Hontz, 1995 demonstraram correlação entre ingestão de flavonóides e redução do risco de DACs. No entanto,

Rimm et al. (1996), estudando as doenças coronarianas em homens saudáveis não encontraram associação significativa com a presença de flavonóides na dieta.

Ao confrontar os dados da Tabela 3 com os achados de Siqueira (2003), que empregou *Solanum melongena* em animais e Guimarães et al. (2000), que a utilizaram em humanos, podemos presumir que a *Solanum melongena* não possui efeito hepatotóxico, já que em nenhum desses estudos este efeito foi detectado.

Em contraste com os achados de Derivi et al. (2002), que sugeriram efeito hipoglicêmico em ratos tratados com ração à base de *Solanum melongena*, observamos um incremento ($p < 0,05$) da glicemia (Tabela 4); porém, sem importância clínica (Figura 13).

Analisando de forma geral os resultados obtidos neste estudo fica evidente a presença do efeito placebo. Uma possível explicação para este fato seria a não aderência ao uso das cápsulas de *Solanum melongena*. Porém, ao quantificarmos as cápsulas presentes nos frascos devolvidos, verificamos um número de cápsulas compatível com o padrão de aderência.

Desta forma tentamos buscar na literatura esclarecimentos sobre a atuação do placebo na clínica médica. No entanto, até o momento não existe uma explicação satisfatória para este tipo de efeito. Apesar disto, muitos autores já relataram sua eficácia em estudos clínicos (BALEEIRO; BALEEIRO, 2000; GANANÇA, 2000; IKEDA; SALOMÃO; RAMOS, 1999).

Ao que parece, o efeito placebo resultaria da espera do efeito por parte do paciente, derivada do reflexo condicionado de Pavlov. Desta forma, o efeito placebo poderia ser definido como um efeito orgânico causado no paciente pelo condicionamento pavloviano ao nível de estímulos abstratos e simbólicos. Assim poderia se admitir que o que realmente conta é a realidade presente no cérebro e

não a realidade farmacológica. A expectativa do sistema nervoso em relação aos efeitos de uma droga pode anular, reverter ou ampliar as reações farmacológicas desta droga. Podendo também fazer com que substâncias inertes provoquem efeitos que delas não dependem (AMARAL; SABBATINI, 2002).

Além do comportamento e da expectativa do paciente em relação ao medicamento prescrito, Baleeiro e Baleeiro (2000), relatam que o grau de atuação do placebo depende também de outros fatores, como a atitude médica, e a droga em si, incluindo o tipo de administração, os custos, o local, entre outros.

A atitude médica frente ao sucesso dos tratamentos prescritos é relatada por diversos autores. Moraes-Filho (2003), propõe que a atividade curativa não depende do fármaco empregado; mas, ela transcende esse fato, e o elo estabelecido entre médico-paciente fará grande diferença para a cura. Ballone e Ortolani (2003), afirmaram que a simples ida ao médico, envolvendo todo um ritual de atenção e cuidados para com a pessoa já é suficiente para produzir a melhora, admitindo ainda que o efeito placebo mostra que a cura depende da intenção curativa do próprio paciente, assessorado pela vontade curadora do médico que o assiste.

Em relação à droga, há relatos que inclusive a aparência da forma farmacêutica sólida em relação ao tamanho e cores empregados, ou o sabor e odor das formas farmacêuticas líquidas podem influenciar na resposta do tratamento, constituindo-se um importante elemento para a ocorrência do efeito placebo (NOGUEIRA, 2003).

Quanto ao efeito placebo observado neste estudo, mais especificamente à significativa melhora do colesterol total, LDL-c e LDL-c/HDL-c (Tabela 5), existe a possibilidade de que a despeito de os pacientes não terem relatado modificações

significativas nos hábitos de vida, estas teriam ocorrido de maneira despercebida, mas, em grau suficiente para promover modificações em seu perfil lipídico.

Finalizando, entendemos que embora não tenhamos conseguido comprovar a possibilidade de a *Solanum melongena* apresentar efeito hipolipemiante, nossos resultados oferecem subsídios ao médico que rotineiramente é convidado a prescrever ou opinar sobre esta planta contribuindo para desfazer a crença de que cápsulas de *Solanum melongena* comercializadas no mercado nacional são efetivas no tratamento das dislipidemias. Assim, esperamos com este trabalho contribuir para o esclarecimento da população, sobre os perigos da substituição do tratamento convencional (normalmente com as estatinas) por tratamentos alternativos como é o caso da utilização de cápsulas de berinjela, tornando o paciente mais susceptível às DACs.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta investigação evidenciaram que o tratamento com cápsulas de 450 mg de extrato seco de *Solanum melongena* administrada via oral na dose de 1800 mg/dia é completamente destituído de propriedades hipolipemiantes.

Assim, podemos concluir que a *Solanum melongena*, pelo menos na forma empregada neste estudo, requer estudos clínicos que comprovem o efeito hipolipemiante antes de ser recomendada para o tratamento das dislipidemias.

6 REFERÊNCIAS

- ALLAIN, C. C.; POON, L. S.; CHAN, C. S.; RICHMOND, W.; FU, P. C. Enzymatic determination of serum cholesterol. *Clin. Chem.*, v. 20, p. 470-475, 1974.
- ALZUGARAY, D.; ALZUGARAY, C. Berinjela. In: _____. *Plantas que Curam*. São Paulo: Três Livros e Fascículos, 1983. p. 92.
- AMARAL, J. R. do; SABBATINI, R. M. E. Efeito placebo: o poder da pílula de açúcar. *Rev. Cérebro & Mente*, n. 9, 2002. Disponível em: <<http://www.epub.org.Br/cm/n09/mente/placebo1.htm>>. Acesso em: 6 dez. 2003.
- ARAUJO, A. L. A.; OHARA, M. T. Qualidade microbiológica de drogas vegetais comercializadas em feira de São Paulo e de infusos derivados. *Braz. J. Pharm. Sci.* v. 36 n. 1, 2000.
- BALEEIRO, E. M.; BALEEIRO, C. O. O efeito placebo e o efeito nocebo nos procedimentos terapêuticos. *Rev. Bras. Med.*, v. 57, n. 4, 2000.
- BALLONE, G. L.; ORTOLANI, I. V. *O placebo e a arte de curar*. 2003. In. *PsiquWeb*. Disponível em: <<http://www.virtualpsy.org/trats/placebo.html>>. Acesso em: 6 dez. 2003.
- BARBOSA-FILHO, J. M.; AGRA, M. F.; OLIVEIRA, R. A. G.; PAULO, M. Q.; TROLIN, G.; CUNHA, E. V. L.; ATAIDE, J. R.; BHATTACHARYYA, J. Chemical and pharmacological investigation of *Solanum* species of Brazil: a search for solasodine and other potentially useful therapeutic agents. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 86 (suppl. II), p. 189-191, 1991.
- BAST, A.; CHANDLER, R. F.; CHOY, P. C.; DELMULLE, L. M.; GRUENWALD, J.; HALKES, S. B. A.; KELLER, K.; KOEMAN, J. H.; PETERS, P.; PRZYREMBEL, H.; REE, E. M. de; RENWICK, A. G.; VERMEER, I. T. M. Botanical health products, positioning and requirements for effective and safe use. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, v. 12, p. 195-211, 2002.
- BERGMEYER, H. U.; BERNT, E. Determination of glucose with glucose-oxidase and peroxidase. In: BERGMEYER, H. U. (Ed.). *Methods of enzymatic analysis*. New York: Verlag Chemie-Academic Press, 1974. p. 1205-1215.
- BERGMEYER, H. U.; SCHEIBE, P.; WAHLEFELD, A. W. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. *Clin. Chem.*, v. 24, p. 58-73, 1978.
- BERTOLAMI, M. C.; FALUDI, A. A. Dislipidemias na Mulher. *Rev. Bras. Med.*, v. 55, n. 10, p. 782-792, 1998.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Informações de Saúde, 2000a. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 13 fev. 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC n. 17. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 24/02/2000b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Boas Práticas para a fabricação de produtos farmacêuticos*. Brasília, 1994.

BUCOLO, G.; DAVID, H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin. Chem.*, v. 19, p. 476-482, 1973.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 33, p. 179-189, 2000.

CARIBÉ, J.; CAMPOS, J. M. Berinjela. In: _____. *Plantas que ajudam o homem: guia prático para a época atual*. 5. ed. São Paulo: Cultrix/Pensamento, 1991. p. 23.

CHAN, K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere*, v. 52, p. 1361-1371, 2003.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos*. Diário Oficial da União, Brasília, n. 201, p. 21082, 16 out. 1996. Seção 1.

CORRÊA, A. D.; BATISTA, R. S.; QUINTA, L. E. M. *Plantas Medicinais: do cultivo à terapêutica*. Petrópolis: Vozes, 1998. p. 153, 194.

CORRÊA, M. P. Berinjela. In: *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1926. v. 1, p. 299-300.

COUTO, A. A. Dislipidemias – Estado atual. *Arq. Bras. Med.*, v. 72, n. 5, p. 161, 1998.

CRUZ, G. L. Berinjela Roxa. In: *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira. 1979. p. 110-111.

DERIVI, S. C. N.; MENDEZ, M. H. M.; FRANCISCONI, A. D.; SILVA, C. S. da; CASTRO, A. F. de; LUZ, D. P. Efeito hipoglicêmico de rações à base de berinjela (*Solanum melongena* L) em ratos. *Cienci. Tecnol. Aliment.*, v. 22, n. 2, p. 164-169, 2002.

DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. Ezetimibe. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas, 2004. 31ª ed., p. 525-526.

EJOH, A. R.; MBIAPO, F. T.; FOKOU, E. Nutrient composition of the leaves and flowers of *Colocasia esculenta* and the fruits of *Solanum melongena*. *Plant Foods Hum. Nutr.*, v. 49, p. 107-112, 1996.

ELWIN-LEWIS, M. Should we be concerned about herbal remedies. *J. Ethnopharmacol.*, v. 75, p. 141-164, 2001.

ENÉAS, L. R.; BOTELHO, F. V.; CESAR, G. C.; ARANTES, R. M. E.; ALVAREZ-LEITE, J. Berinjela (*Solanum melongena*) aumenta fatores de risco e aterosclerose em modelo de hipercolesterolemia familiar. 2002. Disponível em: <<http://www.ufmg.br/prpq/xisic/sic2002/resumos/1w1w157.html>>. Acesso em: 3 nov. 2003.

ERNST, E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, v. 109, p. 227-235, 2002.

ERNST, E.; PITTLER, M. H. Risks associated with herbal medicinal products. *Wien. Med. Wochenschr.*, v. 152, p. 183-189, 2002.

FISCHER, D. C. H.; OHARA, M. T.; SAITO, T. Contaminação microbiana em medicamentos fitoterápicos sob a forma sólida. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, v. 29, n. 2, p. 81-88, 1993.

FISCHER, D. C. H.; OHARA, M. T.; SAITO, T. Padrão microbiano em medicamentos não estéreis de uso oral: enquadramento de produtos fitoterápicos. *Rev. Bras. Farmacognosia*, v. 1, p. 29-54, 1996.

FISCHER, D. C. H.; SAITO, T. Contaminação microbiana em fitoterápicos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, v. 24, n. 2, p.143-144, 1988.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. Tratamento. In: _____. (Eds). *Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989. p. 194.

FUGH-BERMAN, A.; ERNST, E. Herbal-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 52, p. 587-595, 2001.

GANANÇA, M. M. Conceitos na terapia da vertigem. *Rev. Bras. Med.*, v. 57, n. 4, 2000. Disponível em: <<http://www.cibersaude.com.br/revistas>>. Acesso em: 28 jan. 2004.

GUIMARÃES, P. R.; GALVÃO, A. M. P.; BATISTA, C. M.; AZEVEDO, G. S.; OLIVEIRA, R. D.; LAMOUNIER, R. P.; FREIRE, N.; BARROS, A. M. D.; SAKURAL, E.; OLIVEIRA, J. P.; VIEIRA, E. C.; ALVAREZ-LEITE, J. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 33, p. 1027-1036, 2000.

HAN, S. W.; TAE, J.; KIM, J. A.; KIM, D. K.; SEO, G. S.; YUN, K. J.; CHOI, S. C.; KIM, T. H.; NAH, Y. H.; LEE, Y. M. The aqueous extract of *Solanum melongena* inhibits PAR2 agonist-induced inflammation. *Clin. Chim. Acta*, v. 328, p. 39-44, 2003.

HARNACK, L. J.; DeROSIER, K. L.; RYDELL, S. A. Results of a population-based survey of adults' attitudes and beliefs about herbal products. *J. Am. Pharm. Assoc.*, v. 42, no. 5, p. 596-601, 2003.

HEFTMANN, E. Functions of steroids in plants. *Phytochemistry*, v. 14, no. 4, p. 891-901, 1975.

HERTOG, M. G. L.; FESKENS, E. J. M.; HOLIMAN, P. C. H.; KATAN, M. B.; KROMHOUT, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*, v. 342 (8878), p. 1007-1011, 1993.

IGWE, S. A.; AKUNYILI, D. N.; OGBOGU, C. Effects of *Solanum melongena* (garden egg) on some visual functions of visually active Igbos of Nigeria. *J. Ethnopharmacol.*, v. 86, p. 135-138, 2003.

IKEDA, F.; SALOMÃO, A. J.; RAMOS, L. O. Dismenorréia primária. *Rev. Bras. Med.*, v. 56, n. 2, 1999. Disponível em: <<http://www.cibersaude.com.br/revistas>>. Acesso em: 28 jan. 2004.

JERONYMO, K.; BRANDÃO, M. G. L. Caracterização físico-química de amostras comerciais preparadas com *Solanum melongena* L. (Berinjela). *Infarma*, v. 15, n. 1/3, p. 59-61, 2003.

JORGE, P. A. R.; NEYRA, L. C.; OSAKI, R. M.; ALMEIDA, E. de; BRAGAGNOLO, N. Efeito da berinjela sobre os lípides plasmáticos, a peroxidação lipídica e a reversão da disfunção endotelial na hipercolesterolemia experimental. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 70, n. 2, p. 87-91, 1998.

KAKUDA, C. M.; AOKI, L.; FERRARI, M. A.; LOTIERZO, P. H.; CARAMELLI, B. Influence of an eggplant and orange juice on lipids and fibrinogen. *Atherosclerosis*, v. 134, p. 325, 1997.

KANADA, R. M. Estudo químico e testes de atividade antibacteriana e anticancerígena de *Solanum sordidum* Sendt (Solanaceae). 1997. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) – Universidade Estadual de Maringá.

KAYAMORI, F.; IGARASHI, K. Effects of dietary nasunin on the serum cholesterol level in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, v. 3, p. 570-571, 1994.

KNEKT, P.; JARVINEN, R.; REUNANEN, A.; MAATELA, J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ*, v. 312, p. 478-481, 1996.

KRITCHEVSKY, D.; TEPPER, S. A.; STORY, J. A. Influence of an eggplant (*Solanum melongena*) preparation on cholesterol metabolism in rats. *Exp. Pathol.*, Jena, v. 10, no. 3-4, p. 180-183, 1975.

LAURENTI, R. Mortalidade Brasil - 2000. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10/docs/estudo2000.pdf>>. Acesso em: 31 mar 2004.

MARCILIO, C. Ensaio clínico randomizado. In: Dicionário de Pesquisa Clínica. Salvador: Artes Gráficas, 1995. p. 47-50.

MITSCHEK, G. H. Effect of *Solanum melongena* on experimental atheromatosis. IV Histological studies on cholesterol-induced atheromatosis in rabbits in mean- and long-term tests. *Exp. Pathol.*, v. 10, no. 3-4, p. 156-166, 1975a.

MITSCHEK, G. H. Effect of *Solanum melongena* on experimental atheromatosis. IV. Enzyme histochemical, physiopathological and chemical studies on cholesterol-induced atheromatosis in rabbits. Conclusions. *Exp. Pathol.*, v. 10, no. 3-4, p. 167-179, 1975b.

MORAES-FILHO, J. P. P. Santo remédio! *Rev. Bras. Med.*, v. 60, n. 8, 2003. Disponível em: <<http://www.cibersaude.com.br/revistas>>. Acesso em: 28 jan. 2004.

MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*, v. 263, no. 13, p. 1795-1801, 1990.

NAGASE, H.; SASAKI, K.; KITO, H.; HAGA, A.; SATO, T. Inhibitory effect of delphinidin from *Solanum melongena* on human fibrosarcoma HT-1080 invasiveness in vitro. *Planta Med.*, v.; 64, no. 3, p. 216-219, 1998.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA*, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. Plantas Medicinais: guia para profissional de saúde. São Paulo: Premier, 2002. p. XIII-XXIII.

NODA, Y.; KNEYUKI, T.; IGARASHI, K.; MORI, A.; PACKER, L. Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant peels. *Toxicology*, v.148, p. 119-123, 2000.

NOGUEIRA, P. O poder da pílula de farinha. *Galileu*, n. 138, p. 18-25, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases. Press Release WHO/46, 1997. Disponível em: <<http://www.who.int/archives/inf-pr-1997/en/pr97-46.html>>. Acesso em: 5 mar. 2003.

OUNPUU, S.; NEGASSA, A.; YUSUF, S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, v. 141, no. 5, p. 711-721, 2001.

PRIETO, L. A.; ARROYO, J. D.; VADILLO, J. M. M.; MATEOS, C. M.; GALAN, A. R. Prevalencia de hiperlipidemia en niños y adolescents de la Provincia de Cáceres. *Rev. Esp. Salud Pública*, v. 72, no. 4, p. 343-355, 1998.

RIMM, E. B.; KATAN, M. B.; ASCHERIO, A.; STAMPFER, M. J.; WILLET, W. C. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann. Intern. Med.*, v.125, no. 5, p. 384-389, 1996.

ROSS, J. A.; KASUM, C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 22, p. 19-34, 2002.

SANTOS, P. R. V.; OLIVEIRA, A. C. X.; TOMASSINI, T. C. B. Controle microbiológico de produtos fitoterápicos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, v. 31, n. 1, p. 35-38, 1995.

SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, v. 344, p. 1383-1389, 1994.

SHEPHERD, J.; COBBE, S. M.; FORD, I.; ISLES, C. G.; LORIMER, A. R.; MACFARLANE, P. W.; McKILLOP, J. H.; PACKARD, C. J.; The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, v. 333, no. 20, p. 1301-1307, 1995.

SILVA, M. E.; SANTOS, R. C.; O'LEARY, M. C.; SANTOS, R. S. Effect of aubergiene (*Solanum melongena*) on serum and hepatic cholesterol and triglycerides in rats. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, v. 42, no. 3, p. 339-342, 1999.

SILVA, T. M. S.; CARVALHO, M. G.; BRAZ-FILHO, R.; AGRA, M. F. Ocorrência de Flavonas, flavonóis, e seus glicosídeos em espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae). *Quim. Nova*, v. 26, no. 4, p. 517-522, 2003.

SIQUEIRA, N. C. S. ; ALICE, C. B.; MENTZ, L. A.; SILVA, G. A. A. B.; HALBIG, J. C. Determinação da solasodina em algumas espécies do gênero *Solanum* nativas do Rio Grande do Sul. *Rev. Bras. Farm.*, v. 69, n. 1/3, p. 25-30, 1988.

SIQUEIRA, V. L. D. Padronização de modelos experimentais para investigação de produtos naturais biologicamente ativos com potenciais antidiabético e hipolipemiante em ratos Wistar. 2003. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 77 (supl III), p. 1-48, 2001.

SUDHEESH, S.; PRESANNAKUMAR, G.; VIJAYAKUMAR, S.; VIJAYALAKSHMI, N. R. Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena*. *Plant Foods Hum. Nutr.*, v. 51, no. 4, p. 321-330, 1997.

SUDHEESH, S.; SANDHYA, C.; KOSHY, A. S.; VIJAYALAKSHMI, N. R. Antioxidant activity of flavonoids from *Solanum melongena*. *Phytother. Res.*, v. 13, p. 393-396, 1999.

SZASZ, G. A kinetic photometric method for serum γ -glutamyl transpeptidase. *Clin. Chem.*, v.15, p. 124-136, 1969.

TAKAHASHI, M. H.; BAZOTTE, R. B. Hipolipemiantes. In. DeLUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R. M. *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 397-406.

URREA, D. L. A.; POLO, A. N.; SANABRIA, A. G. Hypolipemiant activity of extract of fruit of *Solanum melongena*. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, v. 23, p. 13-24, 1995.

VALLI, G.; GIARDINA, E. G. V. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 39, no. 7, p. 1083-1095, 2002.

VAUGHAN, J. C.; MURPHY, M. B.; BUCKLEY, B. M. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*, v. 348, p. 1079-1082, 1996.

VIEIRA, R. F.; CARVALHO, L. D. A. F. de. Espécies do gênero *Solanum* produtoras de alcalóides esteroidais. *Rev. Bras. Farm.*, v. 74, n. 4, p. 97-111, 1993.

VINSON, J. A.; HONTZ, B. A. Phenol antioxidant index: comparative antioxidant effectiveness of red and white wines. *J. Agric. Food Chem.*, v. 43, p. 401-403, 1995.

VOHORA, S. B.; KUMAR, I.; KHAN, M. S. Y. Effect of alkaloids of *Solanum melongena* on the central nervous system. *J. Ethnopharmacol.*, v. 11, p. 331-336, 1984.

WIKIPEDIA – The Free Encyclopedia, 2001. Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/wiki/wikipedia:About>>. Acesso em: 25 jan. 2004.

WILLIS, J. C. A Dictionary of the Flowering Plants and Ferns. 8th ed., Londres: Cambridge University Press, 1980.

WOODMAN, R. One-in-four patients on a statin seen to be non-compliant. *J. Am. Pharm. Assoc.*, v. 272, p. 23-26, 2004. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/467122>>. Acesso em: 22 jan. 2004.

YOSHIKAWA, K.; INAGAKI, K.; TERASHITA, T.; SHISHIYAMA, J.; KUO, S.; SHANKEL, D. M. Antimutagenic activity of extracts from Japanese eggplant. *Mutat. Res.*, v. 371, p. 65-71, 1996.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A

Valores de referência (mg/dL) para o diagnóstico de dislipidemia em adultos (>20 anos).

Lípidios	Categorias					
	Ótimo	Desejável	Limítrofe	Alto	Muito Alto	Baixo
CT	< 200		200 - 239	≥ 240		
LDL-c	< 100	100 - 129	130 – 159	160 – 189	≥190	
HDL-c				> 60		< 40
TG	< 150		150 - 200	201 – 499	≥ 500	

Fonte: III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

ANEXO B

Parecer nº 021/2002 – COPEP

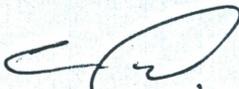


Universidade Estadual de Maringá
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMITÊ PERMANENTE DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

REGISTRO Nº 010/2002

PARECER Nº 021/2002

Coordenador: ROBERTO BARBOSA BAZOTTE	
Centro/Departamento: CCS/Departamento de Farmácia e Farmacologia	
Título do projeto: Efeito de produtos naturais biologicamente ativos em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença arteriosclerótica coronária em humanos	
Considerações: O projeto tem por objetivo “investigar o potencial hipolipemiante do Stevosídeo e <i>Solanum melongena</i> ”. Encontra-se redigido em língua portuguesa e, em relação a redação em si, encontra-se bastante claro, evidenciando os aspectos mais relevantes de pesquisa; Apresenta folha de rosto, detalhamento orçamentário “ancorando-o” a um possível financiamento da Fundação Araucária, envolve procedimento “invasivo” – coleta de sangue e Termo de Consentimento, mas salienta que não haverá provisão para pagamento ou compensação monetária aos pacientes ou familiares que participarem deste estudo. Salienta ainda, que o paciente poderá, a qualquer momento, recusar ou retirar o consentimento sem penalização e garante sigilo e privacidade das informações obtidas. Considerando as Resoluções 196/96-CNS e 251/97-CNS; Somos de parecer favorável a aprovação do projeto	
Situação: APROVADO	
Relatório Anual/Final para Comitê: () Não (X) Sim Data: 31/07/2003	
Projeto encontra-se de acordo com a Resolução 196/96-CNS do Ministério da Saúde, aprovado na 54ª reunião do COPEP de 10/05/2002.	 Prof. Dr. Valter Augusto Della Rosa Presidente do COPEP

ANEXO C

Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) segundo a OMS (1997).

- IMC $< 18,5$ Kg/m² : abaixo do peso
- IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m² : normal
- IMC de 25,0 a 29,9 Kg/m² : sobrepeso
- IMC de 30,0 a 34,9 Kg/m² : obesidade grau 1, moderada
- IMC de 35,0 a 39,9 Kg/m² : obesidade grau 2, severa
- IMC ≥ 40 Kg/m² : obesidade grau 3, mórbida

ANEXO D

Valores de referência para AST, ALT, γ GT segundo Schaffner e Schaffner (1995).

AST = 12 a 46 U/L

ALT = 3 a 50 U/L

γ GT = Homens: 12,5 a 54,0 U/L

Mulheres: 8,0 a 34,0 U/L

Obs. Laboratórios diferentes têm diferentes limites superiores para o normal das atividades enzimáticas e o limite de variações de cada um precisa ser conhecido (SCHAFFNER; SCHAFFNER, 1995).

SCHAFFNER, J. A.; SCHAFFNER, F. Avaliação das Condições do Fígado. In: HENRY, J. B. *Diagnósticos Clínicos & Tratamento por Métodos Laboratoriais*. 18. ed. São Paulo: Editora Manole, 1995. cap. 12, p. 262.

ANEXO E**Valores de referência para Glicose segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2003).**

Glicose normal em jejum = < 110 mg/dL

Obs.: A *American Diabetes Association* (ADA) propôs recentemente a redução do valor da glicose normal em jejum para 100 mg/dL, o que deverá ser adotado no Brasil nos próximos anos.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2003. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info_medicos/consenso/cons_set.html>. Acesso em: 25 jan. 2004.

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário Inicial

Formulário N° _____ Entrevistador: _____ Data ___/___/___

Paciente: _____ **GRUPO** _____**Nasc.:** ___/___/___ **Idade:** ___ anos **Sexo:** F () M ()**Naturalidade:** _____**Rua/Av.** _____**N°** _____ **Bairro:** _____ **Cidade:** _____ **Estado:** _____**Tel. Res.** _____ **Tel. Com.** _____ **Celular** _____**Profissão:** _____ **Religião:** _____**Peso:** _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____ **Pressão Arterial:** _____**Qual o seu nível de escolaridade? (Até que série você estudou)?** nenhum/analfabeto 1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto 2º grau completo 3º grau incompleto 3º grau completo**Qual a sua faixa de renda mensal?** 1-3 salários mínimos (200 - 600 reais) 4 -10 salários mínimos (800-2000 reais) acima de 10 salários mínimos (acima de 2000 reais)**Mora em casa própria?** **Sim** **Não****Quantas pessoas vivem na sua casa?** _____ pessoas.**Qual número de quartos da casa?** _____ quartos.**Vocês possuem automóvel?** **Sim** **Não**

Você tem idéia do quanto você gasta com comida em relação ao ganho mensal? (expressar resposta se possível em porcentagem)

() Sim _____% () Não

Você fuma (cigarro, charuto, ou similar) ?

() Sim Quantos por dia? _____ Há quanto tempo? _____

() Nunca fumei

() Parei de fumar há _____ Fumava _____ por dia

Você toma bebidas alcoólicas?

() Todos os dias () De vez em quando () Nunca

Tem alguém na família com hiperlipidemia? (gordura no sangue)

() Sim () Não () Não sei

Qual o grau de parentesco? _____

Você é hipertenso? (tem pressão alta)

() Sim () Não () Não sei

Tem casos de hipertensão na família?

() Sim () Não () Não sei

Qual o grau de parentesco? _____

Você é diabético? (tem açúcar alto no sangue)

() Sim () Não () Não sei

Tem casos de diabetes na família?

() Sim () Não () Não sei

Qual o nível de parentesco? _____

Pratica algum exercício físico? (Andar a pé, futebol, ginástica, trabalho braçal).

() Sim, pratico _____ / _____ por semana () Não pratico

Você tem bom apetite?

Sim () () Não () Indiferente

Você tem o hábito de comer exageradamente?

Sim () () Não

Você engordou ou emagreceu nos últimos meses?

() Sim, ganhei _____ quilos () Sim, perdi _____ quilos () Não

Você faz dieta alimentar?

Sim () () Não

Tem algum alimento que você evita?

() Sim, evito _____ () Não

Há quanto tempo você evita este(s) alimentos?

_____ dias _____ meses _____ anos

Descreva os problemas causados pelo(s) alimento(s): (deglutição, azia, empachamento, gases, diarreia, vômitos, intestino preso)

Já fez "exame de sangue"?

() Sim () Não () Não sei

Quando fez a última vez? _____ Qual(is) exame(s)? _____

Você toma algum medicamento sob prescrição médica?

() Sim, tomo _____ () Não

Você toma algum medicamento por conta própria?

() Sim, tomo _____ () Não

Você faz com freqüência uso de plantas medicinais (cházinhos ou semelhantes)?

() Sim, uso _____ () Não

APÊNDICE B - Formulário de Acompanhamento Mensal

Formulário Nº _____ Entrevistador: _____ Data ___/___/___

PACIENTE: _____ **GRUPO** _____**Peso:** _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____ **Pressão Arterial:** _____**Você mudou a rotina de exercícios físicos neste último mês?** (iniciou ou parou alguma atividade física?). Sim, iniciei _____ / _____ por semana Não mudei Sim, parei de _____ / _____ por semana**Você modificou sua dieta alimentar neste último mês?** (Evitou algum alimento) Sim, estou evitando _____ Não**Como você se sentiu durante este mês?** Bem Mal **Você notou alguma diferença após o início do tratamento?**Sim Não

Qual? _____

Você tomou regularmente sua medicação? Sim Não , Porquê? _____**Observações adicionais do entrevistador**

Houve interesse pelas perguntas formuladas?

 Sim Não

As respostas foram imprecisas, inseguras ou contraditórias?

 Sim Não

A entrevista não foi concluída porque _____

OBS: _____

APÊNDICE C - Esclarecimentos gerais sobre o estudo

Universidade Estadual de Maringá



Pesquisa Clínica: Efeito de Produtos Naturais em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença aterosclerótica coronariana em humanos.

Prezado amigo!

É um prazer tê-lo em nossa pesquisa clínica!

Você é a chave do sucesso de nosso projeto!

Contamos com a sua valiosa colaboração, no decorrer deste estudo, e estamos à sua inteira disposição para esclarecer suas dúvidas no decorrer deste período.

Para que você possa contribuir para o real sucesso dessa pesquisa, você deverá seguir rigorosamente as orientações a seguir:

- Em relação à formulação que lhe for entregue, tome todos os dias duas cápsulas no almoço e mais duas no jantar.
- Continue levando a sua vida no ritmo que sempre levou, é muito importante que você não modifique sua alimentação e atividade física durante a pesquisa.
- Não esqueça, a cada 30 dias você deve fazer novos exames de sangue e também uma consulta de acompanhamento, gratuitamente.

Os exames de sangue serão feitos no Laboratório Santo Antonio, na Av. Neo Alves Martins, 3287. E o acompanhamento clínico no IDEM (Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá), na Av. Paraná, 242 – sala 1505.

Se você seguir direitinho essas orientações, com certeza obteremos sucesso em nossa pesquisa clínica!

Dúvidas???

Ligue para: Prof^a. Gisleine Cavalcante – tel. 225 8484 ramal 287 ou 9103 1315

APÊNDICE D

TERMO DE CONSENTIMENTO

Justificativa: A *Solanun melongena*, mais conhecida como berinjela, é uma planta amplamente consumida pela população, não apenas como alimento, mas também para o tratamento da hipercolesterolemia (*Braz. J. Med. Biol. Res.* 33(9): 1027-36, 2000). Em função destes resultados, pretendemos neste estudo verificar se a *Solanun melongena* possui efeito positivo no controle das dislipidemias.

Metodologia: Este estudo denominado “Efeito de Produtos Naturais biologicamente ativos em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença aterosclerótica coronariana em humanos” será do tipo duplo cego e terá dois diferentes grupos de tratamento, a) *Solanun melongena*, b) Placebo (grupo controle). Os pacientes deverão ingerir duas cápsulas da formulação no almoço e duas no jantar, por 90 dias, e realizar a cada 30 dias um controle laboratorial e clínico. Os exames laboratoriais serão realizados no Laboratório Santo Antonio e o exame clínico no IDEM (Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá).

Desconforto e riscos: o uso da via oral é destituído de desconforto e riscos.

Benefícios esperados: Resultados positivos deste estudo abrirão a perspectiva do desenvolvimento de um medicamento com menor custo e toxicidade em relação aos medicamentos atualmente empregados no tratamento das dislipidemias.

Assistência: todo o processo, desde a coleta de sangue para as dosagens bioquímicas, confirmação do diagnóstico e acompanhamento do paciente durante o período de tratamento serão realizados por profissionais capacitados e sem nenhum custo ao paciente. Além disso, caberá ao médico acompanhante do paciente estabelecer o tempo máximo de participação neste estudo de forma a não interferir na perspectiva de cada paciente usufruir o tratamento convencional.

Esclarecimentos: todos os questionamentos que surgirem no decorrer do tratamento, bem como os esclarecimentos adicionais serão fornecidos pelo médico em seu horário definido de atendimento ou pelos demais profissionais de saúde participantes do projeto.

Liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem penalização e garantia de sigilo e privacidade: o paciente poderá a qualquer momento recusar ou retirar este consentimento sem penalização e os participantes do projeto garantirão o sigilo e privacidade das informações obtidas no estudo.

Formas de ressarcimento e indenização: não existe provisão para pagamento ou compensação monetária aos pacientes ou familiares que participarão deste estudo.

Eu, _____ RG _____, concordo em participar deste estudo clínico, e declaro que estou ciente de todas as informações acima, as quais foram dadas pelo responsável deste projeto.

Assinatura do paciente: _____

Testemunha: _____ RG _____

Assinatura da Testemunha: _____

Eu, Dr. _____ CRM _____, responsável pelo acompanhamento clínico do paciente acima, declaro que me comprometo a conduzir todas as atividades deste estudo de acordo com as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e complementares.

Assinatura do médico: _____ Maringá, 02 de setembro de 2002.

APÊNDICE E - Carteirinha de Identificação do Paciente

	<p>Universidade Estadual de Maringá</p> <p>Pesquisa Clínica: Efeito de Produtos Naturais em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença aterosclerótica coronariana em humanos.</p>
<p>Paciente: Jorge Amado</p> <p>Médico: Dr. Oswaldo Cruz</p> <p>Grupo: A</p>	

	<p>Universidade Estadual de Maringá</p> <p>Pesquisa Clínica: Efeito de Produtos Naturais em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença aterosclerótica coronariana em humanos.</p>
<p>Paciente: Carlos Drumond de Andrade</p> <p>Médico: Dr. Oswaldo Cruz</p> <p>Grupo: B</p>	

Obs.: As carteirinhas receberam carimbo da Universidade Estadual de Maringá no seu verso, além de serem rubricadas e plastificadas.

APÊNDICE F - Agenda do Paciente



Universidade Estadual de Maringá

Pesquisa Clínica: Efeito de Produtos Naturais em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença aterosclerótica coronariana em humanos.

Agenda do paciente:

O tratamento que estamos iniciando terá duração de 90 dias. A cada intervalo de 30 dias você deverá fazer um controle laboratorial e clínico. O controle laboratorial será feito no Laboratório Santo Antonio e o clínico no IDEM (no mesmo dia).

Não esqueça: você deverá estar em jejum para ir ao laboratório (no dia anterior não coma nada após as 20:00 horas)

Início do tratamento: 14/09/02 (sábado)

1° controle: 15/10/02 (terça-feira)

2° controle: 14/11/02 (quinta-feira)

3° controle: 14/12/02 (sábado)

APÊNDICE G - Requisição de Exames

	<p>Universidade Estadual de Maringá</p> <p>Pesquisa Clínica: Efeito de Produtos Naturais em hiperlipidemias e outros fatores que predisõem a doença aterosclerótica coronariana em humanos.</p>
<p>Paciente: Carlos Drumond de Andrade 15/10/02 (terça-feira)</p>	
<p>Sexo: () Fem (X) Masc Telefone: 266 6666</p>	
<p>Exames: Glicose, TGO, TGP, γGT, Colesterol, HDL-c, LDL-c, VLDL-c e Triglicérides.</p>	
<p style="text-align: right;">Médico: Dr. Oswaldo Cruz</p>	
<p>Obs.: Após tirar o sangue, ir ao IDEM fazer o acompanhamento clínico.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Local de coleta: Laboratório Santo Antonio, av. Neo Alves Martins, 3287 – tel. 225 5999 (próximo ao Hospital Maringá). EM JEJUM. • Local da consulta: IDEM – Av. Paraná 242 (esquina com av. Tiradentes), sala 1505 (prédio da Unimed) – tel. 226 6654. 	

Obs.: As requisições receberam carimbo da Universidade Estadual de Maringá em seu verso, além de rubrica.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)