

Ensaio clínico de fase I/II do tratamento de úlceras venosas crônicas com Selante de Fibrina Heterólogo derivado de veneno de cascavel

Luciana P. F. Abbade^{1,2,3†}, Silvia Regina Catharino Sartori Barraviera^{1,4}, Maria Regina Cavariani Silveiras¹, Ana Beatriz B. de C. O. Lima¹, Gabriela R. Haddad¹, Marcia A. N. Gatti⁵, Natalia Bronzatto Medolago⁶, Marcia Tonin Rigotto Carneiro⁶, Lucilene Delazari dos Santos^{3,4,7}, Rui Seabra Ferreira Jr^{3,4,7†} and Benedito Barraviera^{1,3,4,7†}

¹ Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, Brasil,

² Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, Brasil,

³ Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) e do CEVAP, Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, Brasil,

⁴ Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP – Univ Estadual Paulista), Botucatu, Brasil,

⁵ Escola de Enfermagem da Universidade do Sagrado Coração (UNISAGRADO), Bauru, Brasil,

⁶ Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN), Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, Brasil,

⁷ Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP), Universidade Estadual Paulista (UNESP – Univ Estadual Paulista), Botucatu, Brasil

† Esses autores contribuíram igualmente para este trabalho

* rui.seabra@unesp.br

Resumo

O Selante de Fibrina Heterólogo (SFH) consiste em um crioprecipitado rico em fibrinogênio extraído do sangue de búfalo *Bubalus bubalis* e uma enzima semelhante à trombina purificada do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*. Este estudo avaliou a segurança e imunogenicidade do SFH, estimou a melhor dose e avaliou sua eficácia preliminar no tratamento de úlceras venosas crônicas (UCV). Um ensaio clínico de fase I/II não randomizado, de braço único foi realizado em 31 participantes, representando um total de 69 UCVs ativas. Todas as úlceras foram tratadas com SFH, ácido graxo essencial e bota de Unna por 12 semanas. Os desfechos avaliados foram: (1) segurança primária, análises de imunogenicidade e confirmação da menor dose segura; (2) eficácia promissora secundária, analisando o processo de cicatrização. A imunogenicidade foi avaliada usando as técnicas de anticorpos séricos neutralizantes (IgM e IgG) e não neutralizantes (IgA e IgE) contra o produto. A imuno-deteção de anticorpos da classe IgE foi avaliada usando o ensaio Dot-Blot antes e no final do tratamento. As amostras positivas nos ensaios de Dot-Blot foram subsequentemente analisadas por western blotting para verificar os resultados. Não foram observados eventos adversos sistêmicos graves relacionados ao uso de SHF. Os eventos adversos locais potencialmente relacionados ao tratamento incluem dor de úlcera (52%), maceração peri-úlcera (16%), prurido peri-úlcera (12%), colonização crítica (8%), eczema peri-úlcera (4%), o abertura de novas úlceras (4%) e aumento da área ulcerada (4%). Os anticorpos neutralizantes e não neutralizantes não apresentaram desvios significativos em nenhum dos momentos avaliados. Os ensaios de Blot mostraram que todos os pacientes apresentaram reações imunológicas negativas,

antes ou após o tratamento, com o componente da enzima trombina-*like*. Além disso, dois participantes apresentaram reação imunológica positiva ao componente crioprecipitado, enquanto outros dois foram positivos antes e durante o tratamento. Em relação aos desfechos secundários de eficácia preliminar, observou-se cicatrização total e redução significativa da área em 47,5 e 22%, respectivamente. Uma melhoria qualitativa foi observada nos leitos das feridas de úlceras não cicatrizadas. O bioproduto investigacional SHF mostrou-se seguro e não imunogênico com boa eficácia preliminar para o tratamento da UVC, de acordo com o protocolo e as doses propostas. Um ensaio clínico multicêntrico de fase III será necessário para validar esses achados a fim de registrar o produto junto à ANVISA.

Palavras-chave: úlcera varicosa, curativos biológicos, adesivo para tecido de fibrina, cola de fibrina, selante de fibrina