

Eficácia do confrei em ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes: ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego

Efficacy of comfrey in foot ulcerations related to diabetes: a randomized controlled and double-blind clinical trial

Luis Rafael Leite Sampaio,¹ Luziana Nara Alves do Nascimento,² Adriana Célia Cardoso dos Santos,² Elisângela Tavares da Silva Barros,² Manuel Alves da Cunha Neto,³ Ana Alinne Gomes da Penha,¹ Tays Pires Dantas,¹ Andréia Lacerda de Sousa Barros,¹ Sarah Emanuelle Matias Penha,¹ Woneska Rodrigues Pinheiro,¹ Rita Neuma Dantas Cavalcante de Abreu²

RESUMO

Objetivo: avaliar os efeitos do uso externo do confrei em ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes no ambulatório de enfermagem em estomaterapia de um hospital de ensino quaternário da rede pública. **Metodologia:** trata-se de um ensaio clínico de tratamento, randomizado-controlado, paralelo, duplo-cego com dois braços, quantitativo, realizado com 19 participantes. O grupo controle fez uso de hidrogel, enquanto no grupo intervenção foi empregada a pomada a 5% do extrato aquoso das folhas de confrei. Os grupos utilizaram a fórmula durante 60 dias, com aplicação a cada 24 horas, sendo reavaliados a cada 15 dias. Para a coleta dos dados, foi utilizado um instrumento composto por uma seção com informações clínicas relacionadas à lesão e outra associada às medidas e dimensões da lesão. **Resultados:** evidenciou-se um aumento no percentual de contração da lesão no grupo em uso do confrei a 5% nos 15° ($p < 0,05$), 30° ($p < 0,01$), 45° ($p < 0,05$) e 60° ($p < 0,05$) dias de tratamento, com melhora rápida na classificação de Texas e na predominância do tecido de granulação após o 15° dia com relação ao grupo controle. **Conclusão:** ao analisar os resultados deste estudo, pode-se perceber que o confrei promoveu uma cicatrização mais rápida, diminuição do exsudato e do nível da dor, melhora na classificação de Texas, reparo tecidual em um menor tempo, aumento no percentual de contração da lesão e melhora da perfusão tecidual. **Palavras-chave:** confrei; úlcera; diabetes mellitus; cicatrização.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of external use of comfrey on diabetes-related foot ulceration in the outpatient stomatherapy nursing clinic of a quaternary public teaching hospital. **Methods:** This is a randomized-controlled, parallel, double-blind, two-arm, quantitative clinical trial conducted with 19 participants. The control group used hydrogel, while the intervention group used a 5% ointment made from the aqueous extract of comfrey leaves. The groups used the formula for 60 days, applying it every 24 hours, and were reassessed every 15 days. To collect data, an instrument was used consisting of a section with clinical information related to the injury and another dedicated to the measurements and dimensions of the injury. **Results:** There was an increase in the percentage of lesion contraction in the group using 5% comfrey on the 15th ($p < 0.05$), 30th ($p < 0.01$), 45th ($p < 0.05$) and 60th ($p < 0.05$) days of treatment, rapid improvement in the Texas classification and in the predominance of granulation tissue after the 15th day, in relation to the control group. **Conclusion:** The analysis of this study's results, it was possible to observe that comfrey promoted faster healing, decreased exudate and pain levels, improved Texas classification, tissue repair in a shorter time, increased percentage of lesion contraction, and improved tissue perfusion. **Keywords:** comfrey; ulcer; diabetes mellitus; wound healing.

¹ Universidade Regional do Cariri (URCA) – Crato (CE), Brasil.

² Universidade de Fortaleza (UNIFOR) – Fortaleza (CE), Brasil.

³ Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA) – Mossoró (RN), Brasil.

Autor correspondente: Luis Rafael Leite Sampaio

URCA, Rua Cel. Antônio Luiz, 1.161, Pimenta, CEP.: 63105-010 – Crato (CE), Brasil.

E-mail: rafael.sampaio@urca.br

Recebido em 10/05/2024 – Aceito para publicação em 09/12/2024.



INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia que resulta em defeitos na ação e secreção da insulina.¹ Essa condição tem um impacto significativo na saúde pública global devido ao alto custo do tratamento e ao aumento do número de hospitalizações ao longo das décadas. Estima-se que aproximadamente 62 milhões de pessoas nas Américas foram diagnosticadas com essa condição.²

Assim, a partir da alta prevalência dessa patologia e suas condições adjuvantes, há necessidade de investimentos para prevenção, controle e tratamento.³

Algumas das complicações associadas ao DM incluem as condições macro e microvasculares, como retinopatia, neuropatia periférica e retardo na cicatrização tecidual.⁴ A dificuldade e o comprometimento no processo de cicatrização em pessoas diabéticas resultam em ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes (DFU), que estão presentes em aproximadamente 30% dos pacientes com esse distúrbio metabólico.⁶

No Brasil, sabe-se que 5,8% dos pacientes com DM há mais de dez anos possuem alterações na integridade da pele, ocorrendo amputações em até 2,4% desses indivíduos.^{7,8}

Nesse ínterim, um número limitado de opções terapêuticas para a deficiência na cicatrização da DFU envolve redução da concentração de espécies reativas de oxigênio (ROS), visto que a hiperglicemia contribui para o estresse oxidativo, resultando na produção de ROS em níveis que excedem a capacidade antioxidante. Por conseguinte, há uma formação de produtos finais de glicação avançada com consequente disfunção dos fibroblastos e de células epiteliais.⁹

Sendo assim, diante da participação dos radicais livres na deficiência da cicatrização em pessoas com DM, são necessárias buscas por terapêuticas alternativas. A exemplo, o *Symphytum officinale*, popularmente conhecido como confrei, que é uma planta de origem europeia e asiática, introduzida nos Estados Unidos e na América do Sul.¹⁰ Além disso, por fornecer tratamento baseado em um produto natural, pode oferecer maiores oportunidades terapêuticas e menores custos.¹¹

Esse fitoterápico contém hidratos de carbono (incluindo mucilagem), taninos, triterpenos, alantoína e alcalóides, substâncias com propriedades antioxidantes.¹² Conforme os aspectos fitoquímicos e terapêuticos do confrei, há indicações de uso em entorses e contusões. No entanto, com relação a ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes, pouco ou nada se sabe sobre a eficácia desse bioproduto.¹⁰

O objetivo desta pesquisa foi, portanto, avaliar os efeitos do uso externo do confrei em ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes no ambulatório de enfermagem em estomaterapia de um hospital de ensino quaternário da rede pública.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico de tratamento, randomizado-controlado, paralelo, duplo-cego com dois braços, quantitativo, em um ambulatório de enfermagem em estomaterapia de um hospital de ensino, quaternário, da rede pública, em Fortaleza, Ceará, Brasil.

Este estudo seguiu as orientações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)¹³ para apresentação de

ensaios clínicos. Foram incluídos no estudo os participantes com idades superiores a 18 anos, diagnóstico de diabetes mellitus (DM) há mais de um ano, ulceração no pé relacionada ao diabetes, índice tornozelo-braquial $\geq 0,5$ no lado do membro com a úlcera e, para obter amostras homogêneas, optou-se por incluir participantes em pós-operatório de procedimento cirúrgico de amputação de pé, imediatamente após a alta hospitalar e admissão no ambulatório de estomaterapia. Foram excluídos aqueles que não puderam permanecer em uso exclusivo da pomada de confrei durante o estudo, que apresentavam distúrbios na linguagem ou na cognição, histórico de distúrbios hepáticos e/ou antecedentes oncológicos, uso de medicamentos hepatotóxicos, etilistas, tabagistas e aqueles com alterações no hepatograma.

A amostra do estudo foi constituída por 22 participantes de ambos os sexos e em tratamento no ambulatório de estomaterapia. O critério de descontinuidade foi a perda de seguimento dos participantes por não comparecimento às consultas quinzenais para avaliação das lesões e/ou descontinuidade do uso da pomada de confrei.

A partir dos critérios de inclusão, a randomização dos participantes foi realizada por intermédio de lista gerada pelo software R versão 3.5.0, com participantes distribuídos aleatoriamente em dois grupos, com número diferente de participantes em cada, compondo, desse modo, o grupo controle (GC) (em uso de hidrogel) e o grupo intervenção (GI) (em uso de confrei 5%).

Com o propósito de ocultar a alocação, foram empregados envelopes individuais opacos, numerados de forma sequencial na parte externa, e dentro deles estava a informação sobre o grupo determinado pela alocação aleatória. Para assegurar o sigilo na alocação dos participantes, o procedimento foi conduzido por um profissional que não tinha comunicação com o pesquisador principal e que somente abriu os envelopes no momento da intervenção.

A pomada de confrei e o hidrogel foram provenientes da compra pelos pesquisadores em uma farmácia de manipulação devidamente registrada e cadastrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).¹⁴ A matéria-prima utilizada para o preparo do confrei foi extraída das folhas e, na formulação, continha tintura de confrei a 5% combinada com carbopol.

O estudo contou com dois grupos: GC, grupo controle, com 8 participantes; e GI, grupo intervenção, com 11 participantes. Ambos tiveram regime de tratamento tópico realizado a cada 24 horas, durante 60 dias, sendo que o GC fez uso de hidrogel (que é conhecido como bom cicatrizante de feridas), enquanto no GI foi empregada a pomada a 5% do extrato aquoso das folhas de confrei. Para assegurar o mascaramento, os participantes e pesquisadores acessaram as informações sobre a designação dos grupos ao término do estudo. Além disso, os recipientes contendo as formulações foram preparados e rotulados pela farmácia do referido hospital em frasco branco leitoso.

O desfecho primário esperado foi a melhora na cicatrização das ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes no grupo intervenção, que utilizou a pomada com confrei, em comparação com o grupo controle, que utilizou hidrogel. A melhora foi avaliada pelo aumento de, no mínimo, 50% no grau de retração da lesão, a partir da equação $A = \pi.R.r$.



Os dados foram coletados momentos antes da intervenção, e quinzenalmente até 60 dias após a intervenção.

Todos os participantes foram devidamente informados acerca dos cuidados com a lesão, troca de curativo e higienização dos pés. Posteriormente, o mesmo recebia o produto para que pudesse dar continuidade ao tratamento em seu domicílio, retornando ao local sede do estudo a cada 15 dias para reavaliação até a sua finalização com 60 dias. Um telefonema de acompanhamento foi realizado a cada 24 horas a fim de assegurar a aplicação da formulação dispensada.

Para a coleta dos dados, utilizou-se instrumento contendo uma sessão com dados clínicos relacionados à lesão (motivo da amputação, número de amputações, nível de amputação, tempo da lesão, classificação de Texas, pele adjacente, leito, quantidade e tipo de exsudato, odor e dor); e outra sessão com medidas e dimensões da lesão (profundidade, tamanho e cálculo de área).

Os dados coletados foram tabulados no Microsoft Excel® versão 2010, e analisados em tabelas. Os resultados foram apresentados em forma de tabelas e figuras (gráficos). As análises críticas e reflexivas foram elaboradas considerando as fundamentações teóricas referenciadas nesta pesquisa.

O registro em banco de dados e a análise estatística foram realizados por meio do programa estatístico Software R versão 3.5.0, com o auxílio de um estatístico. Em todos os casos, foi utilizado o nível de significância de $p < 0,05$. Para validar a análise do tipo de tratamento utilizado, foi realizado o teste estatístico de análise de variância (ANOVA) de dois fatores (*two-way* ou bifatorial), com o nível de significância de 5%, analisando a

interação entre os fatores tratamento com o número de dias, sendo a mensuração o efeito provocado.

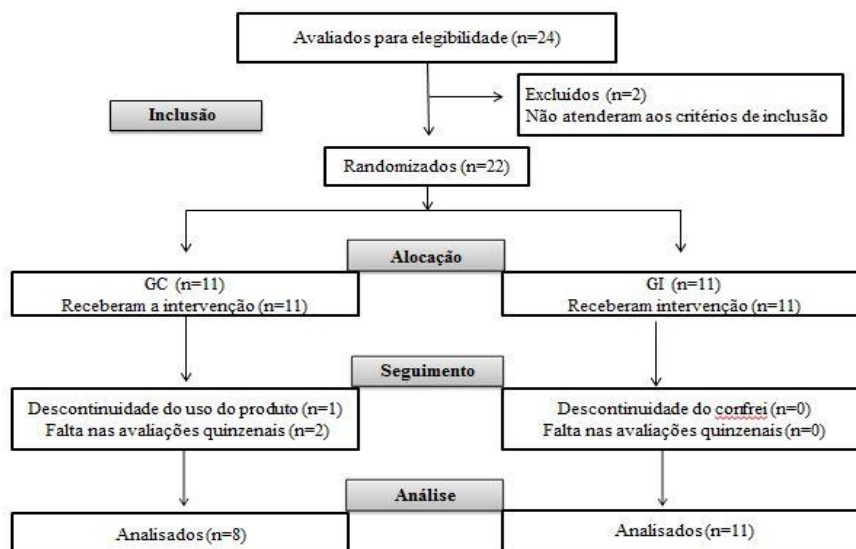
Foi feito o teste t de Student para verificar se as médias de duas amostras independentes eram significativamente diferentes entre o caso clínico e o caso controle. Para as variáveis motivo da amputação, número de amputação, nível da amputação, tempo da lesão, avaliação da profundidade e pele adjacente da lesão, leito da lesão, tipo e quantidade de exsudato da lesão, odor, dor e nível da dor, foi utilizado o teste qui-quadrado com o argumento de que as variâncias são iguais. As variáveis foram cruzadas e agrupadas para melhor visualização dos resultados e identificação de relações entre elas.

Esta investigação atendeu às especificações da Resolução 466 de 2012, tendo recebido parecer favorável ao seu desenvolvimento pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), com o nº 1.968.257. Os participantes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Não houve conflitos de interesse relacionados ao fornecedor e à farmácia que manipulou as fórmulas. Ressalta-se, ainda, que o estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), com o nº RBR-4xyyn6.

RESULTADOS

Dos voluntários inscritos para participar do estudo ($n = 24$), 2 (8,3%) foram excluídos por não atenderem aos critérios de participação. Dos 22 participantes elegíveis, 3 (13,6%) saíram do estudo ao longo do seguimento, como mostra a Figura 1.

Figura 1. Diagrama CONSORT. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2024.



Fonte: dados da pesquisa.



A partir da análise dos dados, verificam-se na Tabela 1 as seguintes variáveis referentes aos grupos controle e intervenção: motivo da amputação, número de amputações, nível

da amputação e tempo da lesão.

A partir disso, foi feito o parâmetro estatístico de cada grupo.

Tabela 1. Caracterização Clínica das Lesões. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2024.

VARIÁVEIS		GC (08)	GI (11)	P
MOTIVO DA AMPUTAÇÃO	Desconhecido	11,11 % (1)	15,38 % (2)	0,75
	Complicações do DM	44,44 % (4)	69,23 % (9)	
	DAOP	33,33 % (3)	00,00% (0)	
NÚMERO DE AMPUTAÇÕES	0	11,11% (1)	15,39% (2)	0,61
	1	11,11% (1)	7,69% (1)	
	2	55,55% (5)	38,46 % (5)	
	3	11,11% (1)	15,39% (2)	
	4	00,00% (0)	7,69% (1)	
NÍVEL DE AMPUTAÇÃO	Sem Amputação	11,11% (1)	15,38% (2)	0,42
	Hálux	22,22% (2)	00,00% (0)	
	1 PDD	33,33% (3)	7,69% (1)	
	3 PDD	11,11% (1)	15,38% (2)	
	4 PDD	11,11% (1)	7,69% (1)	
	Transmetatarsiana	00,00% (0)	23,07% (3)	
	Suprapatelar	00,00% (0)	7,69% (1)	
	Transmetatarsiana + 2 PDD	00,00% (0)	7,69% (1)	
	Hálux + 1 PDD	00,00% (0)	7,69% (1)	
TEMPO DA LESÃO	< 1 mês	11,11% (1)	15,38% (2)	0,49
	1 mês	00,00% (0)	15,38% (2)	
	2 meses	11,11% (1)	7,69% (1)	
	3 meses	22,22% (2)	30,76% (4)	
	4 meses	22,22% (2)	00,00% (0)	
	5 meses	11,11% (1)	7,69% (1)	
	6 meses	11,11% (0)	7,69% (1)	
	7 meses	11,11% (1)	00,00% (0)	

Fonte: dados da pesquisa.

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica.

PDD: pododáctilo.

Com relação à avaliação das lesões nos períodos de 1, 15, 30, 45 e 60 dias, os dados acerca das variáveis classificação

de Texas, profundidade das lesões e leito da lesão estão ilustrados na Tabela 2.



Todo conteúdo desta revista está licenciado em Creative Commons CC By 4.0.

Tabela 2. Avaliação das lesões dos grupos controle e experimental. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2024.

Variáveis	1 dia		15 dias		30 dias		45 dias		60 dias	
	GC (08)	GI (11)	GC (08)	GI (11)	GC (08)	GI (11)	GC (08)	GI (11)	GC (08)	GI (11)
CLASSIFICAÇÃO DE TEXAS*										
0A	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	18,2% (2)	37,5% (3)	36,4% (4)
1A	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	9,1% (1)	0,0% (0)	27,3% (3)	12,5% (1)	63,6% (7)
1B	25,0% (2)	27,3% (3)	0,0% (0)	45,5% (5)	0,0% (0)	63,6% (7)	37,5% (3)	36,3% (4)	12,5% (1)	0,0% (0)
1C	50,0% (4)	63,6% (7)	75,0% (6)	36,3% (4)	75,0% (6)	18,2% (2)	37,5% (3)	18,2% (2)	25,0% (2)	0,0% (0)
2A	25,0% (2)	9,1% (1)	25,0% (2)	9,1% (1)	25,0% (2)	9,1% (1)	25,0% (2)	0,0% (0)	12,5% (1)	0,0% (0)
PROFUNDIDADE										
Superficial	75,0% (6)	90,9% (10)	75,0% (6)	81,8% (9)	75,0% (6)	90,9% (10)	75,0% (6)	81,8% (9)	50,0% (4)	63,6% (7)
Profunda	25,0% (2)	9,1% (1)	25,0% (2)	9,1% (1)	25,0% (2)	9,1% (1)	25,0% (2)	0,0% (0)	12,5% (1)	0,0% (0)
LEITO DA LESÃO										
Epitelizado	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	18,2% (2)	37,5% (3)	36,3% (4)
Granulado	25,0% (2)	36,3% (4)	25,0% (2)	54,6% (6)	62,5% (5)	81,8% (9)	50,0% (4)	63,6% (7)	12,5% (1)	36,3% (4)
Desvitalizado	75,0% (6)	63,7% (7)	75,0% (6)	36,3% (4)	37,5% (3)	18,2% (2)	50,0% (4)	18,2% (2)	50,0% (4)	27,4% (3)

Fonte: dados da pesquisa.

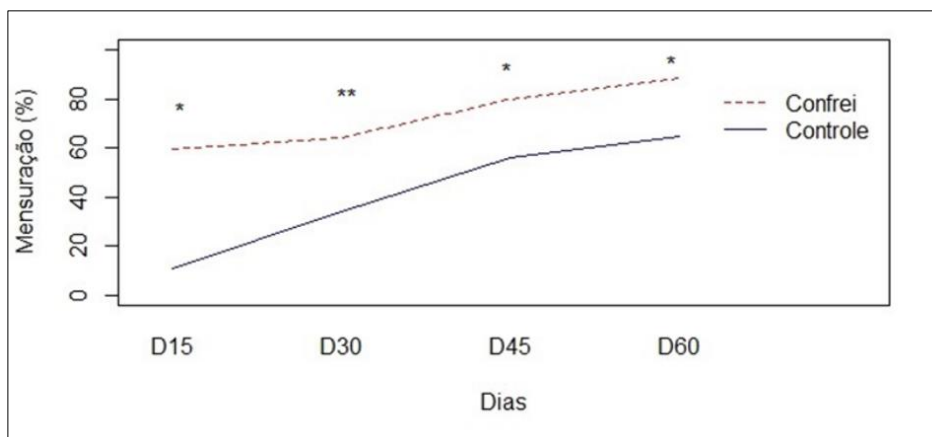
*Classificação de Texas: 0A (pele epitelizada), 1A (ferida superficial sem infecção ou isquemia), 1B (ferida superficial com infecção), 1C (ferida superficial com isquemia) e 2A (ferida profunda que atinge tendão ou cápsula articular sem infecção ou isquemia).¹⁵

A Figura 2 avalia o percentual de contração da lesão nos períodos de 15, 30, 45 e 60 dias de tratamento. Assim, a partir da análise dos resultados, evidenciou-se um aumento no per-

centual de contração da lesão no grupo em uso do confrei no 15° (p < 0,05), 30° (p < 0,01), 45° (p < 0,05) e 60° (p < 0,05) dias de tratamento com relação ao grupo controle.



Figura 2. Percentual de Contração da Lesão. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2024.



Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

O uso de plantas medicinais para o tratamento de lesões é um recurso adotado desde a Pré-história devido aos seus benefícios terapêuticos.¹² Em vista disso, de acordo com os resultados obtidos, o uso fitoterápico da planta medicinal da espécie *Symphytum officinale*, conhecida como confrei, pode ser um aliado no tratamento convencional de úlceras relacionadas ao diabetes, visto que os seus compostos secundários são responsáveis pelas suas propriedades terapêuticas.¹⁶

De acordo com Trifan,¹⁷ o ácido rosmarínico, um composto importante da raiz de confrei, possui propriedade anti-inflamatória a partir da inibição da expressão de interleucina-6 e do fator de necrose tumoral, o que pode enfatizar sua contribuição na cicatrização de feridas.

Com base na observação dos grupos (controle e intervenção), as complicações relacionadas ao diabetes foram alguns dos motivos mais predominantes para o surgimento de feridas e/ou amputações entre os participantes, totalizando duas amputações em cada grupo. No grupo controle, as amputações foram realizadas ao nível dos pododáctilos, com um tempo de lesão de três ou quatro meses; no grupo de intervenção, foram transmetatarsianas, com um período de lesão de três meses.

Corroborando esses achados, de acordo com estudo realizado com 15 pacientes com úlceras nos pés relacionadas ao diabetes, 8 foram submetidos a amputações de pododáctilos ou de parte do pé.¹⁸ Para mais, Kurniawati, Ismiarto e Hsu¹⁹ observaram que complicações associadas ao DM foram fatores prognósticos para a necessidade de amputação de membros inferiores em pessoas com úlcera relacionada ao diabetes.

Em relação à classificação de Texas, o grupo controle permaneceu em 1C por um período de 30 dias após o início do tratamento, havendo mudança após o 45º, que continuou no 60º dia de tratamento. Por outro lado, no grupo tratado com confrei, inicialmente, predominou a classificação 1C, entretanto, no 15º dia de tratamento, apresentou melhor classificação, que perdurou até o 60º dia de tratamento.

Acerca disso, a persistência de ulcerações pode estar relacionada a diversos fatores, como a infecção. É necessário observar a progressão da lesão através de achados clínicos para contribuir na melhor conduta e tratamento. Nesse contexto, a classificação de Texas possui demasiada eficácia para a predição da cicatrização, visto que avalia a profundidade, isquemia e infecção de úlceras nos pés relacionadas ao diabetes em diferentes graus (0, 1, 2 e 3) e estágios (A, B, C e D).¹⁵

Logo, a partir da utilização desse sistema, foi observado no grupo intervenção melhor avaliação na infecção, isquemia e profundidade no decorrer do tratamento com o uso do confrei. Esse dado pode ser explicado pelas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas de seus compostos, como o ácido rosmarínico.²⁰

O mecanismo de ação do efeito antimicrobiano também pode ser elucidado pela sinergia entre as substâncias fenólicas e outras moléculas bioativas presentes na planta medicinal em estudo, que interferem na permeabilidade das células bacterianas, pela ligação com adenosinas e inibição do ácido desoxirribonucleico e transcrição e replicação do ácido ribonucleico. Em análise de estudos realizados, foi demonstrado que extratos de confrei possuem ação antibacteriana potencial em diversas cepas e efeito antifúngico.²¹

Além disso, outro composto presente é a colina, que é responsável pelo aumento da perfusão tecidual através da vasodilatação, além de possuir efeito anti-inflamatório ao reduzir os mediadores da inflamação, o que pode resultar na melhora da avaliação da isquemia.¹⁶

No tocante à profundidade das lesões, ambos os grupos apresentaram úlceras superficiais durante todo o período de intervenção. Esse resultado segue em concordância com a classificação de Texas 1C, que indica ferida superficial sem envolvimento de tendão, cápsula ou osso¹⁵ no início do tratamento e com melhora progressiva nesse sistema de avaliação.



Quanto ao tipo de tecido presente no leito da lesão, foi observada, no grupo controle, uma prevalência de tecido desvitalizado até o 15º dia de tratamento, seguida pela formação de tecido de granulação entre o 30º e o 45º dias de tratamento, com posterior involução para tecido desvitalizado no 60º dia. Divergentemente, o grupo tratado com confrei apresentou predominância de reparo tecidual com tecido de granulação após o 15º dia de tratamento, que se manteve com adição da epitelização durante todo o período de aplicação tópica.

Esse dado acerca do grupo intervenção pode ser explicado pela alantoína, um dos compostos presentes na espécie para o tratamento fitoterápico em estudo, que desempenha um papel crucial no processo de cicatrização ao regular a resposta inflamatória, estimulando simultaneamente a proliferação fibroblástica e a síntese da matriz extracelular, o que pode contribuir para uma recuperação mais rápida da integridade da pele.¹⁶

Ao se analisar o percentual de contração da lesão obtido dos participantes do estudo, pode-se averiguar uma superioridade, em todo o período em avaliação, no tratamento realizado com o confrei em relação à terapêutica utilizada pelos participantes do grupo controle.

Nesse sentido, o retardo do processo cicatricial pode ser oriundo do excesso de ROS.²² Assim, a partir dos resultados da eficácia na contração da lesão, um estudo realizado por Trifan¹⁷ mostra a vantagem clínica do confrei em relação ao seu efeito antioxidante, o que pode estar associado ao resultado obtido na presente pesquisa.

Desse modo, de acordo com Nastic,²³ o ácido rosmarínico é o principal responsável pela atividade antioxidante, pertencendo à categoria dos metabólitos fenólicos. Em sua composição química, apresenta dois anéis fenólicos, ambos com grupos orto-hidroxi, uma particularidade característica do seu efeito clínico. Além disso, em um estudo realizado por Moraes,²⁴ evidenciou-se que a estrutura química dos flavonoides, classe de compostos fenólicos, está relacionada à neutralização dos radicais livres, o que retarda reações de degradação celular por oxidação. Ademais, outro estudo retrata que esses componentes possuem propriedades redox, ou seja, capacidade de aniquilar os radicais livres através da eliminação de oxigênio, o que caracteriza seu efeito antioxidante.¹¹

CONCLUSÕES

Ao analisar os resultados deste estudo, perceberam-se efeitos do confrei sobre as lesões, destacando a eficácia na promoção de uma cicatrização mais rápida, na diminuição do exsudato e do nível da dor, na melhoria da classificação de Texas, na predominância do reparo tecidual em um menor intervalo de tempo e na efetividade no percentual de contração da lesão, com melhora da perfusão tecidual quando comparado ao grupo controle tratado com hidrogel.

Portanto, confrei apresentou um efeito satisfatório e relevante na cicatrização de úlceras nos pés relacionadas ao diabetes, com destaque para seus componentes fitoquímicos essenciais, que são responsáveis por suas atividades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. American Diabetes Association Releases 2023 Standards of Care in Diabetes to Guide Prevention, Diagnosis, and Treatment for People Living with Diabetes [Internet]. 2023 [acesso em 11 mar. 2024]. Disponível em: <https://diabetes.org/newsroom/american-diabetes-association-2023-standards-care-diabetes-guide-for-prevention-diagnosis-treatment-people-living-with-diabetes>
2. PAHO/WHO. Number of people with diabetes in the Americas more than tripled in three decades. Pan American Health Organization [Internet]. 2022 Nov 11 [acesso em 11 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/news/11-11-2022-number-people-diabetes-americas-has-more-tripled-three-decades-report-says>
3. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS, Schramm JMA. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(5):e00076120. doi: 10.1590/0102-311X00076120.
4. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan [acesso em 11 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
5. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657.
6. Chang M, Nguyen TT. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers. *Acc Chem Res*. 2021;54(5):1080-1093. doi: 10.1021/acs.accounts.0c00864.
7. Gonçalves ACO, Cazarim MS, Sanches C, Pereira LRL, Camargos AMT, Aquino JA, et al. Cost-effectiveness analysis of a pharmacotherapeutic empowerment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000647. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000647.
8. Pinto JM, Pizani NS, Kang HC, Silva LA. Application of platelet-rich plasma in the treatment of chronic skin ulcer - case report. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):638-40. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143004.
9. Chen CY, Zhang JQ, Li L, Guo MM, He YF, Dong YM, et al. Advanced glycation end products in the skin: molecular mechanisms, methods of measurement, and inhibitory pathways. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:837222. doi: 10.3389/fmed.2022.837222.
10. Ferrari R, Barbosa AM, Lano MED, Ornelas SS, Barbosa ACP. Confrei (*symphytum officinale*) aspectos botânicos, fitoquímicos e terapêuticos. *Ensaio e ciências: ciências biológicas, agrária e da saúde. Ensaio Ciênc: Ciênc Biol Agr Saúde*. 2012;16(6):227-37. doi: 10.17921/1415-6938.2012v16n6p%25p.
11. Neagu E, Paun G, Albu C, Eremia SAV, Radu GL. Artemisia abrotanum and symphytum officinale polyphenolic compounds-rich extracts with potential application in diabetes management. *Metabolites*. 2023;13(3):354. doi: 10.3390/metabo13030354.
12. Mahmoudzadeh E, Nazemiyeh H, Hamedeyazdan S. Anti-inflammatory properties of the genus *symphytum* l.: a review. *Iran J Pharm Res*. 2022;21(1):e123949. doi: 10.5812/ijpr.123949.
13. Escosteguy CC. Tópicos metodológicos e estatísticos em ensaios clínicos controlados randomizados. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(2):139-43.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre Boas Práticas de fabri-



- cação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF. 2010.
15. Ferreira RC. Pé diabético. Parte 1: Úlceras e infecções. Rev Bras Ortop. 2020;55(4):389–96. doi: 10.1055/s-0039-3402462.
 16. Ruzicka J, Berger-Büter K, Esslinger N, Novak J. Assessment of the diversity of comfrey (*Symphytum officinale* L. and *S. × uplandicum* Nyman). Genet Resour Crop Evol. 2021;68:2813–25. doi: 10.1007/s10722-021-01156-x.
 17. Trifan A, Opitz SEW, Josuran R, Grubelnik A, Esslinger N, Peter S, et al. Is comfrey root more than toxic pyrrolizidine alkaloids? Salvianolic acids among antioxidant polyphenols in comfrey (*Symphytum officinale* L.) roots. Food Chem Toxicol. 2018;112:178–87. doi: 10.1016/j.fct.2017.12.051.
 18. Crocker RM, Palmer KNB, Marrero DG, Tan TW. Patient perspectives on the physical, psycho-social, and financial impacts of diabetic foot ulceration and amputation. J Diabetes Compl. 2021;35(8):107960. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107960.
 19. Kurniawati A, Ismiarto YD, Hsu IL. Prognostic factors for lower extremity amputation in diabetic foot ulcer patients. J Acute Med. 2019;9(2):59–63. doi: 10.6705/j.jacme.201906_9(2).0003.
 20. Syarifah AN, Suryadi H, Hayun H, Simamora A, Mun'im A. Detoxification of comfrey (*Symphytum officinale* L.) extract using natural deep eutectic solvent (NADES) and evaluation of its anti-inflammatory, antioxidant, and hepatoprotective properties. Frontiers Pharmacol. 2023;14:1012716. doi: 10.3389/fphar.2023.1012716.
 21. Salehi B, Sharopov F, Boyunegmez Tumer T, Ozleyen A, Rodríguez-Pérez C, Ezzat SM, et al. *Symphytum* species: a comprehensive review on chemical composition, food applications and phytopharmacology. Molecules (Basel, Switzerland). 2019;24(12):2272. doi: 10.3390/molecules24122272.
 22. Sowa I, Paduch R, Strzemski M, Zielińska S, Rydzik-Strzemska E, Sawicki J, et al. Proliferative and antioxidant activity of *Symphytum officinale* root extract. Nat Product Res. 2018;32(5):605–9. doi: 10.1080/14786419.2017.1326492.
 23. Nastić N, Borrás-Linares I, Lozano-Sánchez J, Švarc-Gajić J, Segura-Carretero A. comparative assessment of phytochemical profiles of comfrey (*Symphytum officinale* L.) root extracts obtained by different extraction techniques. Molecules (Basel, Switzerland). 2020;25(4):837. doi: 10.3390/molecules25040837.
 24. Moraes GV, Jorge GM, Gonzaga RV, Santos DA. Antioxidant potential of flavonoids and therapeutic applications. Res Soc Dev. 2022;11(14):e238111436225. doi: 10.33448/rsd-v11i14.36225.

Como citar este artigo:

Sampaio LRL, Nascimento LNA, Santos ACC, Barros ETS, Cunha Neto MA, Penha AAG, Dantas TP, Barros ALS, Penha SEM, Pinheiro WR, Abreu RNDC. Eficácia do confrei em ulcerações nos pés relacionadas ao diabetes: ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2024;26:e66600. doi: 10.23925/1984-1840.2024v26a34.



Todo conteúdo desta revista está licenciado em Creative Commons CC By 4.0.