

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINA GIESEL GARCIA

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E DUPLO-CEGO:  
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BRONCODILATADORA DO XAROPE DE GUACO**



CURITIBA

2017

**CAROLINA GIESEL GARCIA**

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E DUPLO-CEGO: AVALIAÇÃO  
DA ATIVIDADE BRONCODILATADORA DO XAROPE DE GUACO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2017

Garcia, Carolina Giesel

Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego: avaliação da atividade broncodilatadora do xarope de guaco / Carolina Giesel Garcia – Curitiba, 2017.  
82 f. ; il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo  
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,  
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Guaco. 2. Ensaio clínico. 3. Agentes broncodilatadores. I. Pontarolo, Roberto.  
II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.321





## TERMO DE APROVAÇÃO

**CAROLINA GIESEL GARCIA**

**Título: "ENSAIO CLÍNICO: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BRONCODILATADORA DO XAROPE DE GUACO"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.

Prof. Dr. Roberto Pontarolo  
Orientador

Dra. Inajara Rotta  
Universidade Federal do Paraná

Profa. Dra. Luana Lenzi  
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 20 de fevereiro de 2017.

Para minha família, que mesmo longe, está sempre perto.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Pontarolo por me acolher em sua equipe e permitir meu crescimento profissional. Agradeço-o também pelos ensinamentos ao longo dessa caminhada.

À minha família, meus pais Nivaldo Garcia Filho e Maria de Fátima Giesel Garcia, por todo o apoio, por acreditarem em mim e me incentivarem desde a graduação. Às minhas irmãs Gabriela Giesel Garcia e Amanda Giesel Garcia, por serem as melhores! Eu amo muito vocês.

Aos meus amigos da equipe GEATS Helena Hiemisch Borba, Fernanda Stumpf Tonin, Vanessa Rodrigues de Souza, Vinicius Lins Ferreira, Suzane Virtuoso, Yohanna Ramires, Ariane Gonçalves Silva de Araújo, Aline de Fátima Bonetti, Harli Pasquini Netto, Thais Piazza de Melo, Camilla de Souza Madeira, Lorilei de Fátima Wzorek, Antônio Eduardo Matoso Mendes, Laiza Maria Steimbach, Andrea Cristina Novack, Mariana Millan Fachí, Larissa Mildemberger, por toda a ajuda que me deram, pelo companheirismo e amizade.

Aos amigos João Cleverson Gasparetto, que deu início à pesquisa com o xarope de guaco, até chegarmos ao ensaio clínico; à Luana Lenzi, que me ajudou com as análises estatísticas; e à Leticia Leonart, que me acompanhou desde o início contribuindo imensamente no meu dia a dia.

À equipe do Laboratório de Função Pulmonar no HC-UFPR. Em especial ao Prof João Adriano de Barros, médico pneumologista responsável pelo Laboratório, que ajudou a montar, desenvolver e compreender os resultados desse estudo, tornando-o possível; e à Denise Junges, técnica em espirometria, que realizou todos os exames e tornou meus dias de pesquisa muito agradáveis.

Aos voluntários do estudo, em especial à voluntária Guaco 33, que aceitaram dispor de tempo e paciência para realizar a pesquisa. Sem a participação de vocês, esse ensaio clínico não seria possível.

Aos meus amigos Matheus Murrel Guimarães, Ingrid Fátima Zattoni, Sarah Cantos Lopes, Thiago Cantos Lopes, Andréia Souza, Silvana Souza Silvério, Heros Silvério, Gisele Balan, Blanca Rosmery Cristaldo Zalazar, e meus cunhados Iuran Nikolau Wolski e Anton Giese Anacleto. Minha vida é muito melhor com vocês nela.

Às agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES e Fundação Araucária.

*“Pedras no caminho?  
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”*

Fernando Pessoa

## RESUMO

O guaco é um fitoterápico de uso tradicional amplamente utilizado pela população brasileira para tratamento de doenças do trato respiratório. As principais espécies empregadas para fins terapêuticos são *Mikania glomerata* e *Mikania laevigata*. De acordo com a legislação brasileira vigente não é necessário a realização de ensaios clínicos que comprovem a eficácia e segurança para o registro e comercialização de medicamentos fitoterápicos de uso tradicional, como o guaco. Os estudos existentes até o momento são estudos *in vitro* e em modelos animais que avaliam os seus efeitos terapêuticos. Considerando a importância cultural do guaco, o consumo do xarope pela população brasileira, e o fato de o mesmo constar entre os fitoterápicos disponibilizados pelo SUS, é relevante que estudos sejam conduzidos visando demonstrar a sua eficácia e segurança. Neste projeto, o objetivo foi realizar um estudo clínico para avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco em humanos, através de um ensaio clínico randomizado, *crossover*, duplo cego e *double dummy*. Voluntários com asma leve ou moderada constituíram a população do estudo. Após a confirmação do diagnóstico de asma por exame clínico e espirométrico, 15 voluntários que atenderam aos critérios de inclusão foram alocados aleatoriamente em um dos três grupos: (1) Grupo intervenção, que recebeu 15 ml de xarope de guaco + quatro jatos de solução salina *spray* oral; (2) Grupo controle I, que recebeu 400 µg de salbutamol *spray* oral + 15 ml de xarope placebo; e (3) Grupo controle II, que recebeu 15 ml de xarope placebo + quatro jatos de solução salina *spray* oral. Para avaliar o efeito broncodilatador, medidas de Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) foram realizadas antes, no tempo zero (basal), e após a administração dos tratamentos, nos tempos de 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos. Após o término do exame, o voluntário foi trocado de grupo aleatoriamente, até que houvesse participado dos três grupos. Os valores obtidos de VEF<sub>1</sub> absolutos, VEF<sub>1</sub> porcentagem em comparação ao basal e VEF<sub>1</sub> porcentagem em relação ao previsto, dos 15 participantes, para os três tratamentos, foram comparados. Os resultados indicam que placebo e xarope de guaco não são diferentes entre si para os valores de VEF<sub>1</sub> absolutos (p-valor=0,824), VEF<sub>1</sub> porcentagem em comparação ao basal (p-valor=0,295) e VEF<sub>1</sub> porcentagem em relação ao previsto (p-valor=0,760). As comparações dos resultados dos tratamentos com xarope de guaco e salbutamol, e placebo e salbutamol mostraram que esses tratamentos são estatisticamente distintos, com p-valor<0,001 em todos os casos. Desta forma, pode-se afirmar que na dose administrada de xarope de guaco (*Mikania glomerata* 15 ml 0,5 ml/5 ml) durante o tempo avaliado (quatro horas), o guaco não apresentou atividade broncodilatadora. Outros ensaios clínicos avaliando diferentes doses e a atividade anti-inflamatória do xarope de guaco são recomendados para se estabelecer a evidência clínica sobre a ação broncodilatadora deste fitoterápico.

Palavras Chave: Xarope de guaco. Ensaio clínico. Atividade broncodilatadora.

## ABSTRACT

Guaco is a traditional herbal medicine widely used by Brazilian people for the treatment of respiratory tract diseases. The main guaco species used for therapeutic purposes are *Mikania glomerata* and *Mikania laevigata*. According to the Brazilian legislation, there is no need to perform a clinical trial to prove the efficacy and safety of any traditional herbal medicine, like guaco's formulations, before its registration and commercialization. The researches conducted so far were only *in vitro* studies or studies performed in animal models. Taking into account the cultural importance of guaco, the use of guaco syrup by the Brazilian population, and the fact that it is dispensed by the Brazilian Public Health System, it is of paramount importance to conduct clinical trials in order to demonstrate the efficacy and safety of guaco. Considering this, we conducted a clinical trial to evaluate the bronchodilator activity of guaco syrup in humans in a randomized, double-blind, crossover and double dummy study. The population was volunteers with mild or moderate asthma. After confirming the diagnosis of asthma by clinical examination and spirometry, 15 volunteers who met the inclusion criteria were randomly assigned to one of the three treatment groups: (1) Intervention Group, which received 15 ml of guaco syrup plus four jets of saline solution oral spray; (2) Control group I, which received 400 µg salbutamol oral spray plus 15 ml placebo syrup; and (3) Control Group II, which received 15 ml of placebo syrup plus four jets of oral saline solution. To evaluate the bronchodilator effect, measurements of forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) were performed before, at time zero (baseline), and after the administration of the treatments, at 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes. After the end of the examination, the volunteer was randomly changed to another group until having participated in all three groups. The values of absolute FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> percentage compared to baseline and FEV<sub>1</sub> percentage compared to predicted of the 15 participants for the three treatments were compared. The results showed that placebo and guaco syrup are not different from each other for absolute FEV<sub>1</sub> values (p-value = 0.824), FEV<sub>1</sub> percentage compared to baseline (p-value = 0.295) and FEV<sub>1</sub> percentage compared to predicted value (p-value = 0.760). Comparisons of the results of treatments with guaco syrup and salbutamol, as well as placebo and salbutamol showed that these treatments were statistically different, with p-value <0.001 in all cases. Thus, it can be affirmed that guaco syrup did not present bronchodilator activity at the administered dose (*Mikania glomerata* 15 ml 0.5 ml/5 ml) during the evaluated time (four hours). Other clinical trials evaluating different doses as well as the anti-inflammatory activity of guaco syrup are recommended to establish clinical evidence on the efficacy of this herbal medicine.

Key words: Guaco syrup. Clinical trial. Bronchodilator activity.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ASPECTO GERAL DE MIKANIA GLOMERATA SPRENGEL .....	20
FIGURA 2 - ASPECTO GERAL DE MIKANIA LAEVIGATA SCHULTZ BIP. EX BAKER .....	20
FIGURA 3 - CURVA FLUXO-VOLUME COM AS FORMAS DE VOLUME PREVISTO, VOLUME PRÉ BRONCODILATADOR E VOLUME PÓS BRONCODILATADOR.....	29
FIGURA 4 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA.....	34
FIGURA 5 - FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO ENSAIO CLÍNICO.....	46
FIGURA 6 - MÉDIA DAS VARIAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> ABSOLUTO, AO LONGO DO TEMPO, PARA OS TRATAMENTOS SALBUTAMOL, XAROPE DE GUACO E PLACEBO.....	54
FIGURA 7- MÉDIA DAS VARIAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> PERCENTAGEM EM RELAÇÃO AO BASAL, AO LONGO DO TEMPO, PARA OS TRATAMENTOS: SALBUTAMOL, XAROPE DE GUACO E PLACEBO .....	57
FIGURA 8- MÉDIAS DAS VARIAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> PERCENTAGEM EM RELAÇÃO AO PREVISTO, AO LONGO DO TEMPO, PARA OS TRATAMENTOS: SALBUTAMOL, XAROPE DE GUACO E PLACEBO.....	60

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CLASSES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA DA ASMA.....	33
---	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- RESULTADOS OBTIDOS PELAS RESPOSTAS DOS VOLUNTÁRIOS AO QUESTIONÁRIO CLÍNICO-DEMOGRÁFICO (n=15).....	47
TABELA 2	- RESULTADOS DE NORMALIDADE.....	49
TABELA 3	- VALORES DE VEF <sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII).....	49
TABELA 4	- VALORES DE VEF <sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI) .....	50
TABELA 5	- VALORES DE VEF <sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI).....	51
TABELA 6	- ALTERAÇÃO DO VEF <sub>1</sub> , EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII).....	51
TABELA 7	- ALTERAÇÃO DO VEF <sub>1</sub> , EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI).....	52
TABELA 8	- ALTERAÇÃO DO VEF <sub>1</sub> , EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI).....	53
TABELA 9	- ALTERAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> , EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF <sub>1</sub> BASAL PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) .....	55
TABELA 10	- ALTERAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> , EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF <sub>1</sub> BASAL PARA O TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI) .....	56
TABELA 11	- ALTERAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> , EM PORCENTAGEM, PARA O TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI) .....	56
TABELA 12	- ALTERAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> , EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF <sub>1</sub> PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) .....	58
TABELA 13	- ALTERAÇÕES DE VEF <sub>1</sub> , EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF <sub>1</sub> PREVISTO, PARA CADA UM DOS	

TEMPOS AVALIADOS, MÉDIAS E DESVIOS PADRÃO (DP),  
PARA O TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI)

.....59

TABELA 14 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM,  
COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> PREVISTO, PARA O TRATAMENTO  
COM SALBUTAMOL (GCI)..... 59

## LISTA DE ABREVIATURAS

AD 50	– Dose Adequada Média
ALA	– <i>American Lung Association</i>
ANVISA	– Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BTS	– <i>British Thoracic Society</i>
CLAE-EM/EM	– Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a espectrometria de massas e recursos <i>Tandem</i>
CPF	– Cadastro de Pessoa Física
CVF	– Capacidade de Força Vital
DATASUS	– Departamento de Informática do SUS
FEFmáx	– Fluxo Expiratório Forçado Máximo
GINA	– <i>Global Initiative for Asthma</i>
GM	– Gabinete do Ministro
HC	– Hospital de Clínicas
IC 50	– Concentração Máxima Inibitória Média
IgE	– Imunoglobulina E
IL-13	– Interleucina 13
IL-3	– Interleucina 3
IL-4	– Interleucina 4
IL-5	– Interleucina 5
IL-8	– Interleucina 8
kg	– Quilograma
mg	– Miligrama
ml	– Mililitro
MS	– Ministério da Saúde
NHI	– <i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NO	– Óxido Nítrico
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PD <sub>20</sub>	– Dose Necessária para Causar Queda de 20% no Valor de VEF <sub>1</sub>
PFE	– Pico de Fluxo Expiratório Forçado
PG	– Prostaglandina

pH	– Potencial de Hidrogênio
PRT	– Portaria
SAS	– Secretaria de Assistência à Saúde
SBPT	– Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SUS	– Sistema Único de Saúde
T <sub>H</sub> 2	– Linfócitos T Helper tipo 2
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
VFE <sub>1</sub>	– Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	– Por Cento
(E)	– Entgegen
$\mu\text{g}$	– Micrograma
$\text{K}^+$	– Íon Potássio
$n^\circ$	– Número
R\$	– Real
TAU	– Tau
$\alpha$	– Alfa
$\beta$	– Beta
$\gamma$	– Gama
$\Delta$	– Delta

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA</b> .....	19
2.1. GUACO .....	19
2.1.1. Descrição morfológica .....	21
2.1.1.1 <i>Mikania glomerata</i> Sprengel .....	21
2.1.1.2 <i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip. ex Baker.....	21
2.1.2. Composição química e principais metabólitos ativos .....	22
2.1.3. Principais ações terapêuticas .....	23
2.1.4. Uso popular .....	24
2.2. ASMA BRÔNQUICA .....	25
2.2.1. Aspectos fisiopatológicos .....	26
2.2.2. Diagnóstico e gravidade da asma .....	27
2.2.3. Tratamento da asma .....	30
2.2.3.1 Tratamento não farmacológico .....	30
2.2.3.2. Tratamento farmacológico .....	31
2.2.3.3. Classes Terapêuticas utilizadas na terapêutica da asma .....	32
2.3. ENSAIOS CLÍNICOS.....	33
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	36
3.1. OBJETIVO GERAL .....	36
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	37
4.1. CONDUÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO .....	37
4.1.1. Obtenção dos medicamentos e placebos.....	37
4.1.2. Aprovação no comitê de ética e registro do ensaio clínico.....	37
4.1.3. Plano de recrutamento dos voluntários .....	38
4.1.4. Critérios de inclusão e exclusão dos voluntários.....	39
4.1.5. Exames para confirmação de obstrução brônquica .....	39
4.1.6. Avaliação da atividade broncodilatadora do xarope de guaco .....	40
4.1.6.1. Detalhamento do teste para avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco.....	42
4.2. TRATAMENTO ESTATÍSTICO E ANÁLISE DOS RESULTADOS .....	43
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	45
5.1. MEDICAMENTOS E PLACEBOS .....	45
5.2. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO... 45	
5.3. RECRUTAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS .....	45
5.3.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	46
5.4. EXAMES PARA CONFIRMAÇÃO DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA.....	46
5.4.1 Questionário clínico-demográfico .....	47
5.5. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BRONCODILATADORA DO XAROPE DE GUACO E ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	48
5.5.1 Avaliação dos valores de VEF1 absolutos .....	49
5.5.2 Avaliação dos valores de VEF1 % em relação ao basal .....	55

5.5.3. Avaliação dos valores de VEF1 percentagem em relação ao previsto .....	58
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Medicamentos fitoterápicos são amplamente utilizados pela população brasileira. Juntamente com o conhecimento popular, o emprego de fitoterápicos como alternativa a terapias alopáticas é apoiado pelo Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2009). Esse programa elenca uma lista de medicamentos fitoterápicos que são distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (GASPARETTO et al., 2010). Entre os fitoterápicos, produtos a base de guaco são de amplo uso popular. O guaco pertence à família *Asteraceae*, e ao gênero *Mikania*. Entre as espécies de *Mikania* usadas com finalidade terapêutica, destacam-se a *M. glomerata* Sprengel e a *M. laevigata* Schultz Bip. ex Baker (OLIVEIRA et al., 1986a; GALVANI; BARRENECHE, 1991; RUPPELT et al., 1991; CORTEZ et al., 1999; LIMA et al., 2003; MAIORANO et al., 2005; PEREIRA et al., 2005), espécies estas descritas na Farmacopeia Brasileira 4ª edição (BRASIL, 2005).

Os efeitos benéficos do guaco são atribuídos principalmente à cumarina (1,2-benzopirona), que é considerada o marcador químico do guaco (BRASIL, 2008a). Dentre as principais propriedades terapêuticas atribuídas ao guaco e a cumarina, destacam-se os efeitos broncodilatador e anti-inflamatório nas vias aéreas superiores (LACY; O'KENNEDY, 2004; RAMANITRAHASIMBOLA et al., 2005; VASCONCELOS et al., 2009). No fígado, a cumarina é convertida em 7-hidroxycumarina, considerada seu principal metabólito, e alguns estudos, apontam que este metabólito possa ser a substância ativa (LACY; O'KENNEDY, 2004; VASCONCELOS et al., 2009). Os efeitos farmacológicos do guaco já foram testados *in vivo*, em modelos animais, como porquinhos da Índia, e *in vitro*; porém suas propriedades nunca foram avaliadas em humanos (LACY; O'KENNEDY, 2004; RAMANITRAHASIMBOLA et al., 2005; VASCONCELOS et al., 2009).

Estudos farmacocinéticos realizados recentemente com o xarope de guaco em humanos, concluíram que, na posologia recomendada nas bulas comerciais, esse não proporciona níveis plasmáticos suficientes de cumarina para que essa substância, pelo menos isoladamente, possa promover qualquer efeito broncodilatador (GASPARETTO, 2013).

Dada a importância cultural desse fitoterápico, e considerando que a posologia recomendada do xarope indica ser incapaz de atingir níveis plasmáticos significativos de cumarina (GASPARETTO, 2013), há a necessidade de estudos clínicos em humanos que avaliem a eficácia terapêutica do xarope de guaco como agente broncodilatador. Para testar a atividade broncodilatadora, um modelo seria voluntários com ativa broncocostricção, por exemplo pessoas asmáticas (FDA, 2008; KUMAR, 2010; ALA, 2015; SBPT, 2015). Considerando o exposto, no presente estudo, o objetivo foi avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco em humanos através de um ensaio clínico controlado e randomizado, visando avaliar se o uso deste fitoterápico no tratamento de afecções do trato respiratório é eficaz.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 2.1. GUACO

O gênero *Mikania* pertence à família *Asteraceae*, a qual possui aproximadamente 1500 gêneros e 23000 espécies. Este gênero conta com aproximadamente 430 espécies, espalhadas pelas regiões tropicais e subtropicais das Américas (RITTER; MIOTTO, 2005). No Brasil de norte a sul são encontradas cerca de 171 espécies, sendo a principal área de dispersão deste gênero os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo. No estado do Paraná, foram descritas até hoje 69 espécies, sendo a principal área de dispersão deste gênero os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo. No estado do Paraná, foram descritas até hoje 69 espécies (LIMA et al., 2003). Dentre as espécies brasileiras mais utilizadas para fins medicinais estão a *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (OLIVEIRA et al., 1986a; GALVANI; BARRENECHE, 1991; RUPPELT et al., 1991; CORTEZ et al., 1999; LIMA et al., 2003; MAIORANO et al., 2005; PEREIRA et al., 2005). A *Mikania glomerata* está descrita como fitofármaco na primeira edição da Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil (SILVA, 1929), ambas estão descritas na Farmacopeia Brasileira 4ª edição (BRASIL, 2005), porém a 5ª edição não apresenta monografia sobre o guaco (BRASIL, 2010a).

As Figuras 1 e 2 mostram imagens de *M. glomerata* e *M. laevigata*. Ambas as espécies são conhecidas como guaco e apresentam características químicas, morfológicas e organolépticas semelhantes. Poucas diferenças entre *M. glomerata* e *M. laevigata* estão descritas na literatura, uma delas é o período de floração, que ocorre em janeiro para a primeira e em setembro para a segunda. Devido às semelhanças entre as espécies e também por compartilharem o mesmo *habitat*, são de difícil distinção. As espécies apresentam constituição química semelhante, e são utilizadas igualmente para fins terapêuticos pela população (OLIVEIRA et al., 1986b; LIMA; BIASI, 2002).

FIGURA 1 - ASPECTO GERAL DE MIKANIA GLOMERATA SPRENGEL



FONTE: (FREITAS, 2006).

FIGURA 2 - ASPECTO GERAL DE MIKANIA LAEVIGATA SCHULTZ BIP. EX BAKER



FONTE: (FREITAS, 2006).

### 2.1.1. Descrição Morfológica

#### 2.1.1.1. *Mikania glomerata* Sprengel

A *Mikania glomerata* Sprengel é descrita como um subarbusto trepador volúvel, provido de caule bastante ramificado, cilíndrico, lenhoso, de superfície glabra, apresentando coloração verde clara nas partes jovens, as quais aos poucos vão adquirindo coloração arroxeadada, passando finalmente a cinzento escuro nas partes suberificadas (OLIVEIRA, 1983; RITTER et al., 1992).

As folhas são pecioladas, glabras em ambas as faces, de disposição oposta, ovais a lanceoladas-hastadas, trilobadas, de ápice acuminado e base arredondada ou subcordiforme. A consistência varia de membranácea a coriácea. *Mikania glomerata* Sprengel pode apresentar variações na forma das folhas, principalmente nas que estão localizadas próximas às inflorescências. Muitas vezes as folhas, que são geralmente hastadas, apresentam-se oval-lanceoladas, ficando então muito parecidas com as folhas de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. A fenologia indica florescimento de agosto a dezembro (OLIVEIRA, 1983; RITTER et al., 1992).

#### 2.1.1.2. *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker

A *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker é descrita como um subarbusto trepador volúvel, provido de caule cilíndrico, lenhoso, estriado longitudinalmente quando seco, com coloração castanho-acinzentada nas partes mais velhas, passando a verde nas pontas (OLIVEIRA, 1983; RITTER et al., 1992).

As folhas possuem disposição oposta, margem inteira, contorno oval-lanceolado, ápice acuminado e base atenuada, obtusa, arredondada ou subcordiforme. Possui consistência coriácea, são glabras e quinquenérveas. As folhas são pecioladas e medem, quando adultas, de 6,5 a 15,0 cm de comprimento por 3,0 a 5,5 cm de largura. As nervuras são salientes na face dorsal. A fenologia indica florescimento de agosto a novembro (OLIVEIRA, 1983; RITTER et al., 1992).

Esta é uma espécie próxima de *Mikania glomerata*, sendo muitas vezes confundida com ela. *Mikania laevigata* também apresenta variações nas formas das folhas, mas estas nunca se apresentam hastadas como em *Mikania glomerata*. O odor característico da cumarina permanece presente no material herborizado (OLIVEIRA, 1983; RITTER et al., 1992).

### 2.1.2. Composição Química e Principais Metabólitos Ativos

As espécies *Mikania glomerata* e *Mikania laevigata* têm sido bastante estudadas. Estudos sobre a composição química revelaram a presença de álcoois, ácidos, ésteres, aldeídos, ésteres orgânicos, terpenos, diterpenos, triterpenos e esteróides, entre outros metabólitos, sendo que alguns desses estão associados com os efeitos terapêuticos do guaco (GASPARETTO et al., 2010). No óleo essencial do guaco, é possível encontrar uma variedade de compostos, incluindo  $\alpha$ -acorenol,  $\alpha$ -cadinol,  $\alpha$ -copaeno,  $\alpha$ -humuleno,  $\alpha$ -muurolol,  $\alpha$ -opineno,  $\alpha$ -terpinol,  $\beta$ -pineno,  $\beta$ -farneseno,  $\beta$ -bourboneno,  $\beta$ -cubebeno,  $\beta$ -elemeno,  $\beta$ -cariofileno,  $\gamma$ -elemeno, (E)- $\beta$ -ocimeno, (E)-nerolidol, p-cimeno,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\Delta$  cardineno,  $\alpha$  e TAU-caudinol, epi- $\alpha$ -bisabolol, epi- $\alpha$ -muurolol, aromadendreno, biciclogermacreno, óxido de cariofileno, acetato de citronelil, cumarina, cubebeno, elemol, germacreno-B, germacreno-D, globulol, limoneno, linalol, mirceno, nerolidol E, nonanal, sabineno, silvestreno, espatulenol, terpin-4-ol, trans-ocimeno, trans-cariofileno e 1,4-dimetoxibenzeno (RADÜNZ, 2004; DUARTE et al., 2005; REHDER et al., 2006; GASPARETTO et al., 2012).

Fatores como origens geográficas, aspectos agrônômicos, técnicas de extração e solvente extrator e o preparo da droga vegetal são de extrema relevância para a obtenção da substância desejável. Para otimizar o rendimento da extração de qualquer metabólito e para padronização dos extratos, estes aspectos devem ser considerados (GASPARETTO et al., 2010).

O guaco, comumente usado na medicina como broncodilatador, antitussígeno, expectorante, anti-inflamatório, dentre outras ações (LIMA, 2001), tem seus efeitos terapêuticos atribuídos à cumarina e a alguns de seus principais metabólitos, como por exemplo, o ácido o-cumárico e a 7-hidroxycumarina (LACY;

O'KENNEDY, 2004; RAMANITRAHASIMBOLA et al., 2005; SANTOS, DOS et al., 2006; VASCONCELOS et al., 2009; CHOI et al., 2011).

### 2.1.3. Principais Ações Terapêuticas

O principal uso terapêutico do guaco tem sido para o tratamento de doenças que acometem as vias aéreas, e que causam problemas como inflamações dos brônquios e broncoconstrição (LIMA, 2001).

Diversos grupos de pesquisa têm investigado a ação terapêutica do guaco como agente anti-inflamatório. Na década de 1990, Ruppelt e colaboradores constataram a ação analgésica e anti-inflamatória de chá preparado com folhas de *M. glomerata* em testes realizados com camundongos. Outro estudo mostrou atividade anti-inflamatória ao administrar por via oral uma decocção de folhas e caules de *M. laevigata* (200 mg.kg<sup>-1</sup>), que reduziu em mais de 80% o edema de pata induzido em ratos. No mesmo estudo, na concentração de 400 mg.kg<sup>-1</sup>, observou-se uma redução de aproximadamente 28% na migração de leucócitos para o exsudado pleural em pleurisia induzida em ratos (RUPPELT et al., 1991; SUYENAGA et al., 2002). Santos e colaboradores (2006), ao analisarem um modelo de pneumonite alérgica induzida em camundongos, verificaram que o extrato hidroalcoólico de guaco é capaz de exercer atividade anti-inflamatória (SANTOS, DOS et al., 2006). Freitas e colaboradores (2008) observaram resultados positivos para o efeito anti-inflamatório e parâmetros de *stress* oxidativo em tecido pulmonar de ratos ao ser aplicado, por via subcutânea, um extrato de *M. glomerata* e *M. laevigata* (100 mg.kg<sup>-1</sup>) (FREITAS et al., 2008). Outro estudo que também avaliou a ação anti-inflamatória de extrato de folhas de *M. laevigata* (3 mg.kg<sup>-1</sup>) foi realizado em camundongos, utilizando as técnicas de análise molecular de permeabilidade vascular e função leucocitária após peritonite induzida. Esse estudo evidenciou a inibição de citocinas pró-inflamatórias após a administração subcutânea do extrato (ALVES et al., 2009).

Moura e colaboradores (2002) mostraram que os extratos aquoso e hidroalcoólico de folhas de *M. glomerata* induziram relaxamento dose-dependente nos segmentos de traqueias isoladas de porquinhos-da-índia. Para a contração com histamina, a concentração máxima inibitória média (IC 50) foi 0,34 (0,29-0,39) mg.ml<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>; com acetilcolina, IC<sub>50</sub> foi 0,72 (0,67-0,77) mg.ml<sup>-1</sup>; e com K<sup>+</sup>, IC<sub>50</sub> foi 1,41 (1,18-1,64) mg.ml<sup>-1</sup>. Esse resultado corrobora com a indicação do guaco para tratar doenças envolvendo broncoconstrição (MOURA et al., 2002).

A cumarina, considerada principal agente terapêutico do guaco (SANTOS, DOS et al., 2006), quando testada na forma isolada, mostrou efeito broncodilatador em porquinhos-da-índia com inflamações crônicas das vias aéreas superiores ao receberem dose adequada média (AD<sub>50</sub>) de 75 mg/kg do ativo (RAMANITRAHASIMBOLA et al., 2005).

Estes estudos, se não justificam, pelo menos permitem compreender o uso do guaco no tratamento de doenças que acometem as vias aéreas e que causam problemas como inflamações dos brônquios e broncoconstrição. Possivelmente, foram utilizados como fonte de informações para as propriedades terapêuticas atribuídas ao xarope de guaco explicitadas nas bulas deste medicamento.

#### 2.1.4. Uso popular

Segundo a tradição popular, as espécies do gênero *Mikania* são utilizadas na terapêutica como antídoto do veneno de certos ofídios e escorpiões, no tratamento de artrites, como antirreumático, anti-inflamatório, broncodilatador, antiespasmódico, expectorante, balsâmico das vias respiratórias, antimicrobiano, antitumoral, anti-hipertensivo, citotóxico e em casos de nevralgias (LUCAS, 1942; OLIVEIRA, 1983; NEVES; SÁ, 1991; LIMA; FERRO, 1997; MAIORANO et al., 2005).

Topicamente, o guaco é utilizado na forma de tintura, alcoolatura e como sabão medicinal. Nestas formas farmacêuticas, o guaco é empregado como antisséptico, no tratamento de eczemas pruriginosos, queimaduras, tumores, picadas de insetos, frieiras e dores de dentes (LUCAS, 1942; OLIVEIRA et al., 1984, 1985; LEITE et al., 1992). A ação terapêutica tópica pode ser explicada pela formação de uma película ou filme protetor sobre a pele.

Quando utilizado via oral, o guaco facilita a fluidificação do muco produzido pelo sistema respiratório e estimula sua secreção, de modo que possa facilitar a eliminação através da tosse. Ademais, o guaco atua relaxando a musculatura lisa das vias aéreas, principalmente dos brônquios (TESKE; TRENTINI, 1995). Em

virtude dessas propriedades atribuídas ao guaco, o xarope e a solução oral de guaco foram incluídos no elenco de referência de medicamentos da rede de atenção básica em saúde, conforme descrito no anexo II da Portaria nº 3.237 de 24 de dezembro de 2007 (BRASIL, 2007). Dessa forma, os fitoterápicos a base de guaco são distribuídos gratuitamente pelo SUS, através da implantação de diversos programas de fitoterapia, e utilizados em larga escala pela população brasileira (MIGUEL et al., 1992; BRASIL, 2006, 2008b; GASPARETTO et al., 2010).

## 2.2. ASMA BRÔNQUICA

A asma é uma doença conhecida desde a antiguidade, mesmo assim ainda é difícil defini-la. O termo “asma” é de origem grega e significa “respiração ofegante”. Há mais de dois mil anos, Hipócrates usou a palavra asma para descrever falta episódica de ar, porém a primeira descrição clínica detalhada do paciente asmático foi feita por Aretaeus, no século II (ROSEMBLATT, 1976).

Num conceito mais atual, a asma é uma doença crônica inflamatória onde há obstrução recorrente e reversível das vias aéreas ou brônquios, causada por estímulos irritantes, que são fracos demais para afetar os não asmáticos (BRASIL, 2010b; RANG et al., 2012; BTS, 2014).

Os principais sintomas da asma são falta de ar ou dificuldade para respirar, sensação de aperto no peito ou peito pesado, chio ou chiado no peito e tosse. Esses sintomas variam durante o dia, podendo se agravar à noite ou de madrugada e com a realização de atividades físicas. Os sintomas também variam bastante ao longo do tempo, podendo desaparecer mesmo sem tratamento em alguns casos (FDA, 2008; KUMAR, 2010; ALA, 2015; SBPT, 2016).

A causa da asma não é definida, porém há um conjunto de fatores genéticos, alérgicos, ambientais e o histórico de saúde respiratória do indivíduo que o predispõe ao desenvolvimento da doença. São fatores de risco próprios do paciente a atopia, obesidade e gênero masculino (durante a infância). Os fatores ambientais são representados pela exposição à poeira domiciliar e ocupacional, tabagismo, *stress*, alterações climáticas e infecções virais (especialmente vírus sincicial respiratório e rinovírus) (BRASIL, 2010b).

Durante um ataque de asma, a mucosa dos brônquios incha, causando estreitamento das vias aéreas e redução do fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões (OMS, 2013). A asma grave aguda, também conhecida como estado de mal asmático, não é facilmente revertida e causa hipoxemia. É necessária a hospitalização, pois a condição, que pode ser fatal, exige tratamento imediato e enérgico (RANG et al., 2012).

Apesar de não haver cura para essa patologia, existem muitos tratamentos disponíveis, sendo que o paciente asmático pode viver normalmente caso a doença esteja controlada (ALA, 2015; OMS, 2016; SBPT, 2016).

### 2.2.1. Aspectos Fisiopatológicos

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada pelo aumento da sensibilidade a estímulos induzindo broncoconstrição, eosinofilia tecidual e aumento da produção de muco (CHATILA, 2004).

São duas as fases de manifestação da crise asmática, uma imediata e uma tardia. A fase imediata ocorre abruptamente e é causada, principalmente, por espasmos da musculatura lisa brônquica. No tecido, a interação do alérgeno com a Imunoglobulina E (IgE) fixada em mastócitos causa liberação de histamina, leucotrieno B<sub>4</sub> e prostaglandina (PG) D<sub>2</sub>. Outros mediadores da inflamação liberados incluem interleucinas IL-4, IL-5, IL-13, proteína inflamatória 1 $\alpha$  dos macrófagos e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ . Várias quimiotaxinas e quimiocinas atraem leucócitos (principalmente eosinófilos e células mononucleares) para a área preparando o terreno para a fase tardia (RANG et al., 2012).

A fase tardia possivelmente ocorre à noite. Trata-se de uma manifestação inflamatória progressiva onde o início ocorreu durante a primeira fase, sendo de particular importância o influxo de linfócitos T<sub>H</sub>2. As células inflamatórias incluem eosinófilos ativados. Esses liberam cistenil-leucotrienos, interleucinas IL-3, IL-5, IL-8; e as proteínas tóxicas, proteína crônica de eosinófilos, proteína básica maior e neurotoxina derivada de eosinófilos. Essas desempenham uma parte importante nos eventos da fase tardia, sendo que as proteínas tóxicas causam lesão e perda de

epitélio. Outros supostos mediadores da fase tardia são a adenosina, óxido nítrico (NO) induzido e neuropeptídios (RANG et al., 2012).

Além da resposta inflamatória mediada pelas células  $T_H2$ , a asma é caracterizada por alterações estruturais nas paredes dos brônquios, referidas como “remodelamento das vias aéreas”. Essas alterações incluem hipertrofia da musculatura lisa bronquial e deposição subendotelial de colágeno. Até recentemente, o remodelamento das vias aéreas era considerado uma alteração tardia e secundária da asma. Estudos recentes sugerem que isso possa ocorrer muitos anos antes do início dos sintomas. A base etiológica do remodelamento não está esclarecida, embora possa haver uma predisposição hereditária associada ao polimorfismo em genes que causam acelerada proliferação das células musculares lisas e fibroblastos dos brônquios. Acredita-se, também, que os mastócitos, parte do infiltrado inflamatório na asma, contribuam para o remodelamento das vias aéreas secretando fatores de crescimento que estimulam a proliferação do músculo liso (KUMAR, 2010).

### 2.2.2. Diagnóstico e Gravidade da Asma

O diagnóstico da asma é realizado clinicamente, devendo ser solicitados exames complementares para sua confirmação. A asma pode apresentar vários tipos de sintomas que se manifestam em cada indivíduo com diferente intensidade e frequência. O profissional de saúde habilitado deve avaliar os sintomas apresentados pelo paciente. Dentre os principais, destacam-se: dispneia, chiado no peito, cansaço, tosse e sensação de aperto no peito. O histórico familiar do paciente também contribui para a formação do diagnóstico. Recentemente, tem-se incluído a hiperresponsividade brônquica, que é uma sensibilidade excessiva dos brônquios, e a inflamação das vias aéreas como componentes para auxiliar no diagnóstico da doença (SBPT, 2012; BTS, 2014; NIH, 2014). O diagnóstico da hiperresponsividade brônquica e da inflamação das vias aéreas pode ser realizado por um teste de broncoprovocação. Esse teste é realizado em laboratório e envolve a administração, por aerossol, de agentes farmacológicos com efeitos contráteis sobre a musculatura das vias aéreas, em geral histamina, metacolina ou carbacol (RUBIN et al., 2002).

Na investigação da asma, deve-se atentar a outras condições de saúde, as quais podem interferir no quadro clínico. Questionamentos sobre corrimento nasal, infecções dos seios nasais e da face, doença do refluxo gastroesofágico, estresse psicológico e apneia do sono podem ser realizados a fim de corroborar com o diagnóstico (NIH, 2014).

Além disso, para avaliar melhor a condição respiratória e auxiliar a obtenção de um diagnóstico correto, exames de função pulmonar informam sobre a intensidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade. O teste espirométrico é útil para diagnóstico, avaliação da gravidade, monitorização e avaliação da resposta ao tratamento (BRASIL, 2013).

A espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) é a medida do ar que entra e sai dos pulmões. Pode ser realizada durante respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas. É um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios (PEREIRA, 2002).

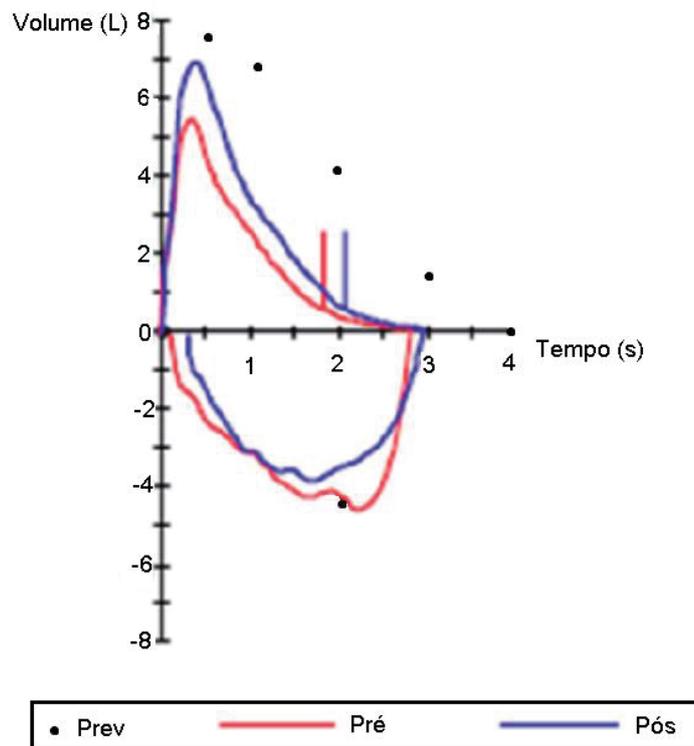
Existem diferentes tipos de espirômetros, divididos em duas categorias: (1) aparelhos que medem diretamente o volume de gás, e (2) aparelhos que medem diretamente o fluxo de gás. Ainda existem espirômetros com sistemas abertos (no qual o indivíduo realiza a inspiração máxima antes de colocar o aparelho na boca) e com sistemas fechados (onde o indivíduo inspira e expira dentro do aparelho). Os espirômetros que medem o volume baseiam-se no volume de ar deslocado por quem sopra. Os espirômetros que medem fluxo calculam o volume eletronicamente, através do fluxo de ar e do tempo de expiração. Esses últimos são menores e mais leves e mais dependentes da eletrônica que os aparelhos que medem volume. Frequentemente, os espirômetros são acoplados a computadores e utilizam *softwares* para obtenção dos resultados (PEREIRA, 2002).

A espirometria é um exame que pode ser realizado em pacientes a partir dos cinco anos de idade, se estes forem capazes de completar o exame. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar mudanças em longo prazo na função pulmonar, sendo um indicador de progressão da asma (BRASIL, 2013). VEF<sub>1</sub> consiste no valor do volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de capacidade vital forçada (CVF). A CVF, por sua vez, representa, em valores, o

volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração (PEREIRA, 2002).

O fluxo expiratório forçado máximo (FEFmáx), também denominado de pico de fluxo expiratório (PFE), representa o fluxo máximo de ar durante a manobra de capacidade vital forçada (PEREIRA, 2002). A Figura 3 mostra um gráfico obtido por espirometria, durante uma manobra de CVF.

FIGURA 3 - CURVA FLUXO-VOLUME COM AS FORMAS DE VOLUME PREVISTO, VOLUME PRÉ BRONCODILATADOR E VOLUME PÓS BRONCODILATADOR



NOTA: volume previsto (Prev - pontilhado), volume pré broncodilatador (Pré - vermelho) e volume pós broncodilatador (Pós - azul).

FONTE: (MORETO TRINDADE ET AL., 2015)

Os resultados obtidos pela espirometria servem para avaliar a variabilidade da obstrução das vias aéreas. Eles auxiliam na monitorização clínica e na detecção precoce de crises, especialmente em pacientes com baixa percepção dos sintomas de obstrução. A espirometria também é útil no diagnóstico de asma ocupacional (BRASIL, 2013).

A classificação da gravidade da asma é importante para as condutas clínicas no manejo dos pacientes. A asma pode ser classificada quanto à gravidade em intermitente e persistente. A asma persistente ainda pode ser dividida em leve,

moderada e grave. A avaliação da gravidade da asma é definida a partir de sintomas, das limitações das atividades diárias, despertares noturnos, necessidade de medicação de alívio, exacerbações e dos achados de função pulmonar (BRASIL, 2010b).

### 2.2.3 Tratamento da asma

O tratamento da asma deve levar em consideração o fato de essa ser uma patologia multifatorial e variável, ou seja, a presença e a intensidade dos sintomas variam de asmático para asmático e também ao longo do tempo em um mesmo indivíduo. Por isso, o tratamento da asma deve ser individualizado (SBPT, 2012).

#### 2.2.3.1 Tratamento não farmacológico

A crise asmática pode ser desencadeada por diversos fatores, podendo ser esses alérgicos, virais, poluentes, farmacológicos ou outros. Reduzindo a exposição do paciente a esses fatores, a probabilidade de uma crise asmática é também reduzida. Bateman e colaboradores publicaram o “*Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*”, que aborda possíveis tratamentos não farmacológicos a se praticar em busca de reduzir as crises sem necessidade de intervenção medicamentosa (BATEMAN et al., 2008).

Para evitar crises desencadeadas por alérgenos, recomenda-se a redução da exposição a pelos de animais, ácaros, baratas e fungos, por exemplo. Também é importante evitar ambientes com poluição, pólen, mofo e fumaça de cigarro. A limpeza de filtros de ar-condicionado é aconselhada (BATEMAN et al., 2008).

### 2.2.3.2. Tratamento farmacológico

As medicações para asma podem ser classificadas em duas categorias: (1) aquelas para controle e prevenção das exacerbações e outras manifestações da doença, e (2) aquelas para alívio das exacerbações. A administração pode ser por via oral, inalatória ou parenteral. Deve-se sempre dar preferência à via inalatória devido à menor exposição sistêmica, maior eficácia e menor taxa de efeitos colaterais (KUMAR, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; SBPT, 2012).

Existem diretrizes que auxiliam a guiar os possíveis tratamentos, como, por exemplo, o *British Guideline on the Management of Asthma*, 2009, disponível em [www.brit-thoracic.org.uk/](http://www.brit-thoracic.org.uk/) (BTS, 2014), e também os Cadernos de Atenção Básica – Doenças Respiratórias Crônicas, 2010 (BRASIL, 2010b). Esses documentos sugerem cinco passos para o tratamento da asma, explicados a seguir:

Etapa 1 (medicamento de alívio): administra-se apenas um medicamento em caso de crise, para alívio imediato dos sintomas. Esse medicamento deve ser um broncodilatador de ação curta. O medicamento utilizado é normalmente um agonista  $\beta_2$  inalatório. Anticolinérgicos (exemplo benactizina), agonistas  $\beta_2$  orais de curta duração (exemplo salbutamol) e teofilina são fármacos alternativos, mas devem ser evitados por maiores efeitos colaterais e menor controle das crises. Anticolinérgico inalatório (brometo de ipratrópio) deve ser associado apenas nas exacerbações graves, ou na refratariedade ao broncodilatador  $\beta_2$ , com o objetivo de potencializar a ação do agonista  $\beta_2$  inalatório de curta duração. Não é recomendado o uso prolongado de anticolinérgico inalatório.

Etapa 2 (medicamento de alívio + medicamento único para controle): administra-se um broncodilatador de ação curta e um corticoesteroide inalatório regular. Beclometasona em dose entre 400 e 500  $\mu\text{g}$  (ou dose equivalente de outro corticoesteroide inalatório) é o tratamento de escolha para o controle dos sintomas. Uma opção alternativa são os antileucotrienos.

Etapa 3 (medicamento de alívio + 1 ou 2 medicamentos de controle): além do broncodilatador de ação curta e do corticoesteroide inalatório regular, soma-se ao tratamento um broncodilatador de ação prolongada (exemplo formoterol). Esse protocolo permite a redução da dose do corticoesteroide inalatório. Antes de se alterar esse protocolo, a etapa 3 deve ser testada por pelo menos três meses.

Etapa 4 (medicamento de alívio + 2 ou mais medicamentos de controle): o tratamento consiste na associação de um corticoesteroide inalatório em moderada ou alta dosagem com agonista  $\beta_2$  de curta duração. A adição de antileucotrienos pode acrescentar benefício no controle dos sintomas, porém com menor eficácia do que a adição dos agonistas  $\beta_2$  de longa duração.

Etapa 5 (medicamento de alívio + 2 ou mais medicamentos de controle + corticoide oral): A inclusão de um corticoide via oral é necessária em casos onde a asma persistente grave ainda não é controlada com doses máximas de corticoesteroide inalatório associado a agonista  $\beta_2$  de longa duração. Essa condição de tratamento deve ser constantemente avaliada devido a maior possibilidade de efeitos colaterais, tais como hipertensão, catarata, hiperglicemia, entre outros.

#### 2.2.3.3. Classes Terapêuticas utilizadas na terapêutica da asma

Considerando os medicamentos disponíveis para o tratamento e controle da asma, os mesmos podem ser classificados de acordo com suas classes terapêuticas, como elucidado no Quadro 1, a seguir:

QUADRO 1- CLASSES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA DA ASMA

Classe	Exemplos de medicamentos	Ações
<b>BRONCODILATADORES</b>		
Agonistas de receptores $\beta$ -adrenérgicos de ação curta	Salbutamol, terbutalina, fenoterol	Relaxam os músculos dos brônquios
Agonistas de receptores $\beta$ -adrenérgicos de ação longa	Salmeterol, formoterol	Relaxam os músculos dos brônquios
Xantinas	Teofilina	Relaxam musculatura lisa
Antagonistas de receptores muscarínicos	Ipatrópio, tiotrópio	Inibe o aumento da secreção de muco e pode aumentar a depuração mucociliar das secreções brônquicas
Antagonistas de receptores cisteinil-leucotrienos	Montelukaste, zafirlucaste	Inibição da asma induzida por exercício; redução de respostas a alérgenos inalatórios
<b>AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS</b>		
Glicocorticóides	Beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, prednisona, metilprednisona	Impedem a progressão da asma grave aguda
Cromoglicato e nedocromila	Cromoglicato, nedocromila	Fracos efeitos anti-inflamatórios
Anti IgE	Omalizumabe	Diminuição na incidência de exacerbações.

Fonte: Rang et al. (2012)

O tratamento da asma já é muito bem estabelecido em protocolos nacionais (BRASIL, 2010b) e internacionais (BTS, 2014). Porém, em nenhum desses protocolos é sugerido o emprego de tratamentos fitoterápicos, seja para resgate em uma crise ou para controle da doença. Mesmo não estando presente em protocolos de tratamento para a asma, o xarope de guaco é distribuído na rede de atenção básica brasileira como broncodilatador, entre outras funções (BRASIL, 2007). Isso justifica a necessidade de mais estudos clínicos que avaliem a atividade farmacológica de fitoterápicos e forneçam evidência clínica da ação desses medicamentos. Assim, os fitoterápicos podem vir a ser uma alternativa terapêutica segura e eficaz no tratamento e controle de patologias do trato respiratório, como a asma, gripes e resfriados, por exemplo.

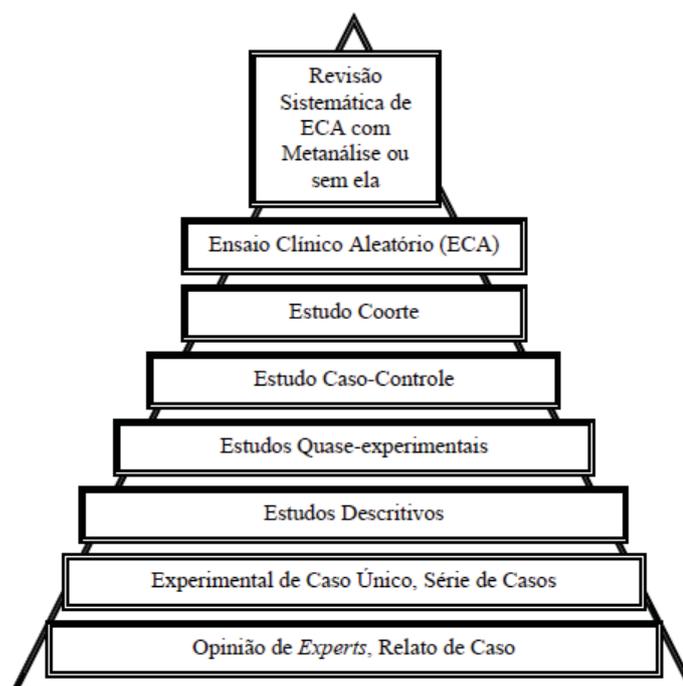
### 2.3. ENSAIOS CLÍNICOS

Avaliar intervenções para saúde não é algo simples, e ensaios clínicos constituem uma importante ferramenta para mensurar as intervenções, mesmo as não medicamentosas (COUTINHO; CUNHA, 2005; OLIVEIRA; PARENTE, 2010).

Ensaio clínico controlado consiste em estudos intervencionais onde se acompanha o uso de uma terapia ou exposição, comparando-a com um grupo controle (que recebe uma substância/exposição controle ou um placebo). Diferentemente de um estudo observacional, onde o pesquisador não interfere nos grupos estudados, no ensaio clínico o pesquisador planeja e intervém ativamente nos fatores que influenciam a amostra, minimizando assim a influência de fatores externos. A alocação dos sujeitos de pesquisa pode ser realizada de forma aleatória (randomizada) ou não aleatória (OLIVEIRA; PARENTE, 2010).

Ensaio clínico são considerados o tipo de estudo mais adequado para gerar evidências científicas acerca de efeitos de uma intervenção. Uma revisão sistemática relacionou o grau de importância científica de diferentes tipos de pesquisa. Nessa revisão, ensaios clínicos são considerados o segundo melhor nível de evidência, ficando atrás apenas das revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, como pode ser observado na Figura 4. Para ser possível realizar uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos, é necessário que vários estudos intervencionais semelhantes já tenham sido conduzidos (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

FIGURA 4 - HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA



NOTA: Investigações com localização superior na hierarquia indicam maior força da evidência.  
 FONTE: (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

De acordo com a RDC nº 26 de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014a), que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, para registro e notificação de produtos fitoterápicos de uso tradicional, a segurança e eficácia desses medicamentos devem ser comprovadas mediante ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia, ou por registro simplificado. O registro simplificado deve ser comprovado através da presença na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme Instrução Normativa-IN nº 2, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014b), ou suas atualizações; ou ainda presença nas monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia (*Community herbal monographs with well-established use*) elaboradas pelo Comitê de Produtos Medicinais Fitoterápicos (*Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC*) da *European Medicines Agency* (EMA) (BRASIL, 2014a).

O guaco é um medicamento fitoterápico de uso tradicional e está publicado no item 10 da lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado na IN nº 2 (BRASIL, 2014b). Após extensa busca na literatura e por não haver exigência legal de se fazer um ensaio clínico que comprove eficácia e segurança desse fitoterápico para o seu registro e comercialização, nenhum estudo desse tipo foi realizado com o guaco até o momento.

Mesmo sem estudos clínicos que comprovem sua eficácia e segurança, o xarope de guaco é um medicamento bastante utilizado pela população, sendo inclusive dispensado na rede de atenção básica à saúde no Brasil (BRASIL, 2007). Tendo em vista a demanda terapêutica do guaco, a realização de um estudo clínico controlado que avalie a ação do guaco é importantíssima para gerar evidência científica que reforce as evidências de sua eficácia terapêutica.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Realizar um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego para avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco em humanos.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Buscar evidência científica na literatura acerca da atividade broncodilatadora do guaco.
- Obter os valores de  $VEF_1$  de voluntários com asma leve ou moderada após administração de xarope de guaco (grupo intervenção), salbutamol (grupo controle I) e placebo (grupo controle II);
- Comparar os resultados de  $VEF_1$  entre os grupos para determinar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. CONDUÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO

#### 4.1.1. Obtenção dos medicamentos e placebos

Os medicamentos xarope de guaco e salbutamol foram adquiridos no comércio de Curitiba (Paraná, Brasil). O xarope de guaco escolhido foi o Xarope de Guaco Herbarium – Herbarium Laboratório Botânico (*Mikania glomerata* 0,5 ml/5ml, equivalente a 0,175 mg de cumarina a cada 5 ml), e o salbutamol foi o Aerolin® spray – GSK GlaxoSmithKline Brasil Ltda. A composição dos medicamentos consta nos anexos 1 e 2. O placebo de xarope base foi doado pela Herbarium Laboratório Botânico e o placebo de salina pressurizado foi doado pela indústria Boehringer-Ingelheim.

A composição do placebo xarope base era igual em composição ao xarope de guaco, excetuando-se pela presença do extrato hidroalcoólico de guaco (10%). Para mimetizar o aroma do guaco, o xarope base foi aromatizado com tintura de hamamelis até que não fossem perceptíveis diferenças organolépticas entre o xarope base e o xarope de guaco. De acordo com a literatura, a hamamelis não apresenta nenhuma atividade broncodilatadora nem anti-inflamatória sobre o trato respiratório (BRASIL, 2014b).

#### 4.1.2. Aprovação no comitê de ética e registro do ensaio clínico

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR e ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR, tendo em vista que o Hospital de Clínicas – UFPR foi a instituição coparticipante. O protocolo do estudo clínico foi

enviado para a plataforma online do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos ([www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www.ensaiosclinicos.gov.br)) para obter o registro nacional.

#### 4.1.3. Plano de recrutamento dos voluntários

Para recrutamento de voluntários, foram elaborados cartazes explicando sobre a pesquisa e convidando voluntários asmáticos a participar do estudo. Os cartazes foram afixados em murais dos *campi* Centro Politécnico, Jardim Botânico e Reitoria da UFPR. O cartaz utilizado se encontra no apêndice 1. A divulgação da pesquisa também foi feita na internet, por meio da rede social *Facebook*. Para serem considerados aptos a participar da pesquisa, os participantes deveriam atender aos critérios descritos no item 4.1.4.

Os interessados a participar do estudo deveriam entrar em contato com os pesquisadores via telefone ou e-mail. Um cadastro foi elaborado para controle interno após contato de cada voluntário. Os campos a serem preenchidos no cadastro foram: nome completo do voluntário, data de nascimento, sexo, uso atual de medicação para asma (se sim, qual), telefone e e-mail.

Os voluntários receberam informações sobre todas as etapas da pesquisa, incluindo riscos e benefícios. Um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi fornecido para aos participantes e uma cópia assinada pelos participantes foi armazenada pela pesquisadora. Foram informados que a pesquisa não possuía fins lucrativos, apenas acadêmicos, e que esses não receberiam nenhum tipo de pagamento pela participação. Os participantes foram também comunicados que receberiam vale-transporte e lanche durante o período em que estivessem realizando o estudo. Caso necessário, uma declaração de presença em exame médico poderia ser fornecida para quem necessitasse de dispensa do trabalho ou aula.

#### 4.1.4. Critérios de inclusão e exclusão dos voluntários

Foram convidados a participar do estudo voluntários com asma persistente leve ou moderada (segundo os critérios de classificação constantes nos Cadernos de Atenção Básica: doenças crônicas respiratórias), de ambos os sexos e com idade entre 18 e 60 anos. Numa primeira visita ao laboratório de Função Pulmonar do Hospital de Clínicas, foi realizado o teste de espirometria para confirmar obstrução das vias respiratórias (voluntários que apresentassem a relação  $VEF_1 / CVF \leq 90\%$ ) e verificar se o indivíduo poderia participar do estudo (descrito no item 4.1.5.) (PEREIRA, 2002; BRASIL, 2010b).

Não puderam participar do estudo pessoas com histórico de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio nos últimos três meses que já houvessem tido aneurisma de aorta, com pressão arterial sistólica  $> 200$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $>90$  mmHg, epiléticos, incapazes de compreender o procedimento de realização e implicações do estudo, com broncoconstrição induzida pelo próprio procedimento de espirometria (visualizada por valores cada vez menores de  $VEF_1$ ), indivíduos durante ou próximos a uma exacerbação da asma, em uso de medicação inibidora da colinesterase, gestantes e tabagistas. Não foram excluídas pessoas que fazem uso de medicamentos para o tratamento de asma desde que estas se submetessem ao tempo de *wash out*.

As comparações foram realizadas apenas com os voluntários que apresentaram resposta broncodilatadora positiva ao salbutamol, uma vez que esse medicamento serviu como controle positivo para broncodilatação na pesquisa.

#### 4.1.5. Exames para confirmação de obstrução brônquica

Os exames diagnósticos para confirmação da asma, e, desta forma, da obstrução brônquica, foram realizados no departamento de Função Pulmonar do HC – UFPR, por um técnico especializado em espirometria, e acompanhados por médico pneumologista colaborador do estudo.

Para a realização do exame, algumas recomendações foram feitas aos voluntários a fim de que não houvesse nenhum inconveniente que os desclassificasse da pesquisa desnecessariamente. As recomendações foram: alimentar-se antes da consulta, não fazer uso de medicamentos agentes  $\beta$ -adrenérgicos (orais ou inalatórios) por no mínimo 12 horas, corticoides (orais ou inalatórios) por no mínimo 24 horas, anticolinérgicos (ipratrópio) por no mínimo 24 horas, teofilina de longa duração por no mínimo 48 horas, antileucotrienos por no mínimo 24 horas e de bebidas contendo cafeína por no mínimo 6 horas.

Ao chegar ao laboratório de Função Pulmonar do HC-UFPR, foi solicitado ao voluntário que preenchesse um questionário, contendo perguntas sobre dados basais e relacionados a seu estado de saúde, visando uma melhor compreensão do estado clínico de cada paciente. O questionário está no Anexo 2. Após a aplicação do questionário, o voluntário teve seu peso e altura medidos, e seguiu para exame espirométrico.

No exame, o técnico conduziu uma manobra expiratória forçada com o voluntário, ou seja, um exame de espirometria simples. Através deste exame, um valor de  $VEF_1/CVF$  pôde ser obtido. De acordo com as Diretrizes de Teste de Função Pulmonar, o diagnóstico de limitação do fluxo aéreo se dá por um valor reduzido (sendo o valor máximo 100%) da relação  $VEF_1/CVF$ , portanto o critério de inclusão no estudo foi um valor de  $VEF_1/CVF \leq 90\%$ . (PEREIRA, 2002)

Outra avaliação que pode ser obtida através do exame de espirometria é a de classificação de gravidade da asma através do valor de  $VEF_1$ . É considerada asma persistente leve quando  $VEF_1 \geq 80\%$  e asma persistente moderada quando  $VEF_1$  encontra-se entre 60-80%, ambos os valores quando comparados com o valor de  $VEF_1$  previsto (BRASIL, 2010b).

#### 4.1.6. Avaliação da atividade broncodilatadora do xarope de guaco

Um ensaio clínico seguindo o modelo de estudo crossover, *double-dummy* e duplo-cego foi realizado para avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco. Para o desenvolvimento do estudo, foi necessário designar a qual grupo o voluntário participaria em cada dia, num total de três dias. Essa designação foi feita

de maneira randomizada, utilizando o *software* Microsoft Excel 2010 para gerar a aleatoriedade.

O modelo de estudo *double-dummy* consiste em existir princípio ativo e placebo nas duas apresentações envolvidas nos testes (xarope e aerossol). A administração de todas as amostras aos voluntários pelo técnico, sendo que ambos não saberiam quais seriam administrados na data, garantiu a eficiência da metodologia de duplo cego.

Os voluntários receberam três tratamentos em dias diferentes, ou seja, participaram de três grupos diferentes. Um grupo foi denominado como “Grupo Intervenção” (GI) em que os voluntários receberam uma dose única de 15 ml de xarope de guaco seguida de inalação com solução salina (quatro jatos). Outro grupo, identificado como “Grupo Controle I” (GCI), recebeu 15 ml de xarope base seguido por inalação de 400 µg de salbutamol e um último grupo, chamado de “Grupo Controle II” (GCII), recebeu 15 ml de xarope base e inalação com solução salina (4 jatos), ou seja, apenas placebo.

O objetivo da administração desses tratamentos foi comparar o efeito do xarope de guaco contra o efeito do salbutamol, que é a medicação mais comumente utilizada para exercer atividade broncodilatadora, assim como a broncodilatação causada pelo placebo. A avaliação do efeito broncodilatador foi realizada ao longo de quatro horas após a administração dos tratamentos. Este tempo foi escolhido pois é a duração do efeito broncodilatador do salbutamol *spray* oral. Os tempos avaliados foram: 0 minutos (basal) e, após a administração do tratamento, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos.

Após o período de *wash out* (tempo que o organismo leva para eliminação do fármaco), os grupos foram trocados e o teste realizado novamente. Como a meia vida do salbutamol é de apenas quatro horas, e a da cumarina (metabólito principal do guaco ao qual se atribui sua atividade farmacológica) é de cerca de duas horas, o período mínimo de *wash out* adotado foi de 24 horas.

#### 4.1.6.1. Detalhamento do teste para avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco

Os voluntários selecionados para o ensaio clínico, conforme item 4.1.4., fizeram uma visita inicial ao laboratório de função pulmonar do Hospital de Clínicas (HC) da UFPR para confirmação da broncoconstrição. Os participantes que atenderam aos critérios de inclusão receberam explicações sobre como o estudo seria realizado, incluindo riscos e benefícios. Os voluntários leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e as datas para realização dos testes foram agendadas. O TCLE está inserido no apêndice 3. Importante salientar que, uma vez incluídos no estudo, os voluntários foram alocados aleatoriamente em um dos grupos para que o mesmo tivesse início.

Para não interferir na rotina do laboratório de função pulmonar, que atende os pacientes do HC-UFPR, realizamos o teste em apenas um voluntário por dia. Nos dias da realização dos testes (visitas 2, 3 e 4) foi explicado detalhadamente aos voluntários o procedimento para realizar corretamente as manobras no espirômetro, a fim de obter os valores de  $VEF_1$  (quantidade de ar exalada no primeiro segundo da manobra). Antes da administração do medicamento, o voluntário inspirou o máximo que conseguiu de volume de ar e em seguida exalou com esforço máximo no espirômetro. A manobra expiratória forçada foi realizada em duplicata. Nas duas medidas, os valores de  $VEF_1$  deveriam variar no máximo 10% entre si, o que evidencia reprodutibilidade no exame.

As espirometrias foram realizadas com o espirômetro KoKo<sup>®</sup> modelo 313106. O espirômetro é conectado por um cabo USB a um computador, onde o *software* KoKo PFT System Ver 4.15, 2010 nSpire Health inc. está instalado.

Após a obtenção do valor basal de  $VEF_1$ , os tratamentos foram administrados. Ao Grupo Intervenção foram administrados 15 mL de xarope de guaco e em seguida foi feita inalação de quatro jatos de solução salina. Ao Grupo Controle I foram administrados 15 mL de xarope base e inalação de salbutamol (400 µg). Ao Grupo Controle II foram administrados 15 ml de xarope base e inalação de quatro jatos de solução salina. Após a administração dos tratamentos, as manobras para obtenção de  $VEF_1$  foram realizadas nos tempos de 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos.

Ao término do primeiro dia de teste (segunda visita), o voluntário foi liberado, devendo voltar ao hospital após o período de *wash out*, em uma data marcada, para fazer os testes 2 (terceira visita) e 3 (quarta visita). Os grupos foram trocados até que todos os participantes realizassem o teste espirométrico após receber os três tratamentos.

A melhora no valor de  $VEF_1$ , ou seja, na capacidade expiratória, foi comparada ao longo do tempo em relação ao valor basal de  $VEF_1$  (antes do recebimento do tratamento) e também em relação ao valor de  $VEF_1$  previsto para o voluntário. O valor de  $VEF_1$  previsto é calculado pelo próprio *software* com base nos dados de peso, altura e sexo de cada voluntário. A melhora na capacidade respiratória também foi avaliada comparando-se os grupos.

#### 4.2. TRATAMENTO ESTATÍSTICO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

As análises dos resultados foram feitas por avaliação estatística dos valores de  $VEF_1$  absolutos,  $VEF_1$  porcentagem comparada ao valor basal e  $VEF_1$  porcentagem comparada ao valor previsto para cada voluntário. O valor previsto é calculado com base no peso, mas principalmente na altura do indivíduo (PEREIRA, 2002). O cálculo desses valores é realizado da seguinte maneira:

Para  $VEF_1$  porcentagem comparada ao valor basal (PEREIRA, 2002).

$$VEF_1\% = \frac{VEF_1 - VEF_1\text{ basal}}{VEF_1\text{ basal}} \times 100$$

Para  $VEF_1$  porcentagem comparada ao valor previsto (PEREIRA, 2002)

$$VEF_1\% = \frac{VEF_1 - VEF_1\text{ basal}}{VEF_1\text{ previsto}} \times 100$$

De acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, publicadas de 2006 pelo Jornal Brasileiro de Pneumologia, um medicamento tem efeito broncodilatador quando o  $VEF_1$  absoluto é elevado em 200 ml e, simultaneamente, o  $VEF_1\%$  em relação ao  $VEF_1$  basal é elevado em 12% (PEREIRA, 2002).

Concomitantemente, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (SBPT, 2012), um medicamento tem efeito broncodilatador quando o  $VEF_1$  absoluto é elevado em 200 ml e, simultaneamente, o  $VEF_1\%$  em relação ao  $VEF_1$  previsto é elevado em 7%.

As comparações foram realizadas apenas com os voluntários que apresentaram resposta broncodilatadora positiva ao salbutamol, conforme critério de inclusão. Restando então apenas 15 voluntários, considerando que 5 indivíduos não obtiveram resposta ao medicamento.

Cada voluntário parte de um valor de  $VEF_1$  basal diferente, e esse pode mudar no próprio indivíduo em dias diferentes. A fim de se eliminar a variação do volume pulmonar entre os voluntários (reduzindo um viés na pesquisa) o valor absoluto basal foi reduzido dos valores após a administração da intervenção. Dessa forma, o valor comparado foi apenas o volume pulmonar aumentado ou reduzido de um mesmo voluntário após cada tratamento. Por exemplo, imaginando que na intervenção com salbutamol o volume de  $VEF_1$  basal é 3,00 litros e o volume de  $VEF_1$  no primeiro minuto ( $VEF_1$  1 min) é 3,23 litros, devemos reduzir o volume basal do  $VEF_1$  1 min, obtendo como resultado que o salbutamol foi capaz de elevar a função pulmonar do voluntário em 0,23 litros após 1 minuto da intervenção.

Com o intuito de avaliar o efeito broncodilatador, primeiramente se calculou a normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, considerado normal se  $p > 0,05$ . Foram analisados então as medidas de tendência central e dispersão das intensidades de resposta. As comparações entre as médias foram realizadas duas a duas e o teste comparativo adotado foi o teste T de Student para amostras independentes. A significância foi considerada para valores de p menores que 0,05 e o intervalo de confiança adotado foi de 95%. O *software* utilizado foi o ActionStat 2.6.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. MEDICAMENTOS E PLACEBOS

Para a administração das formas farmacêuticas xarope (xarope de guaco e xarope placebo), estes foram previamente aliquotados em frascos de vidro âmbar nas doses de 15 ml. Após a adição do xarope, os frascos (previamente higienizados), foram lacrados, identificados armazenados ao abrigo da luz, em local fresco e arejado e à temperatura ambiente, até o momento da administração dos xaropes durante o teste.

As administrações do salbutamol *spray* e do placebo salina pressurizada foram realizadas nos voluntários com o auxílio de espaçadores esterilizados por um técnico especializado em espirometria.

### 5.2. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas UFPR, CAAE 41861114.0000.0102.

O protocolo do estudo está inserido no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos com o número de registro RBR-4n26tf.

### 5.3. RECRUTAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS

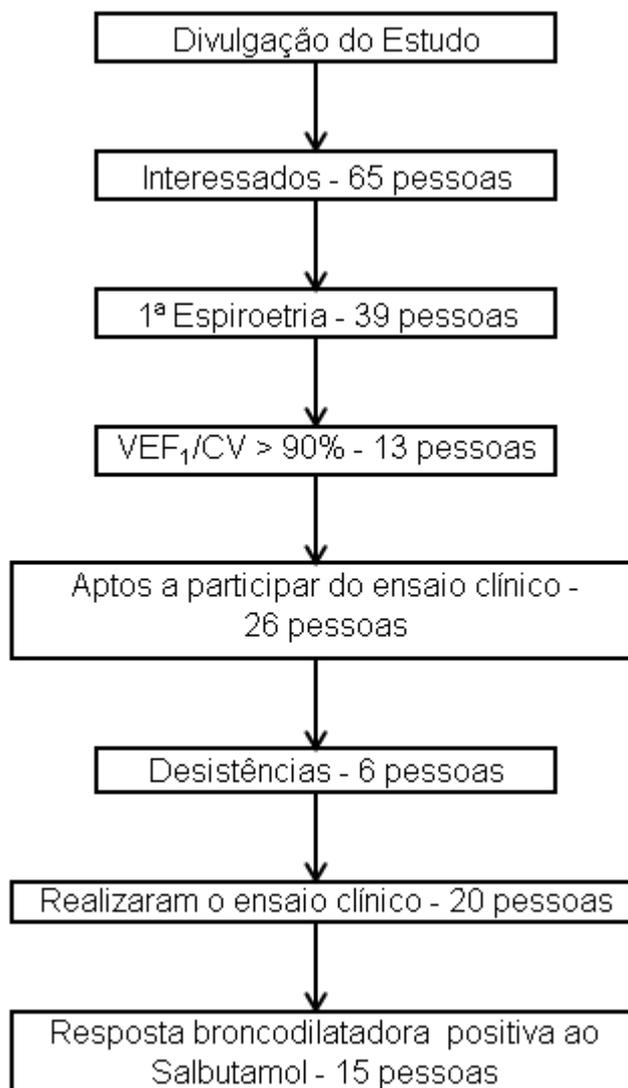
Com a divulgação do estudo por cartazes e pela *internet*, 62 pessoas se voluntariaram para participar do estudo.

### 5.3.1. Critérios de inclusão e exclusão

Trinta e cinco pessoas, das 62 que manifestaram interesse em participar da pesquisa, atendiam a todos os critérios de inclusão e foram chamadas para fazer a confirmação da obstrução brônquica e do diagnóstico de asma leve a moderada no laboratório de função pulmonar no HC-UFPR.

### 5.4. EXAMES PARA CONFIRMAÇÃO DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA

FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO ENSAIO CLÍNICO.



Ao todo, 39 pessoas realizaram espirometria para confirmar a presença de obstrução brônquica. Dessas, 13 pessoas apresentaram  $VEF_1/CVF > 90\%$ , portanto foram excluídas do estudo. Das 26 restantes, seis desistiram de participar. Desta forma, 20 voluntários completaram as três etapas do teste. Entretanto, 5 não apresentaram resposta ao salbutamol, resultando em 15 indivíduos foco de estudo, conforme representado em fluxograma acima.

#### 5.4.1 Questionário clínico-demográfico

Os participantes da pesquisa responderam a um questionário sobre condições de saúde atual. O resultado é apresentado na tabela abaixo.

TABELA 1 - RESULTADOS OBTIDOS PELAS RESPOSTAS DOS VOLUNTÁRIOS AO QUESTIONÁRIO CLÍNICO-DEMOGRÁFICO (n=15). (continua)

Informações	Resultados	Observações
Idade (média em anos)	29 ( $\pm 9,8$ )	
Peso (média em kg)	66 ( $\pm 12,4$ )	
Altura (média em cm)	1,65 ( $\pm 5,9$ )	
IMC (média em $kg/m^2$ )	23,85 ( $\pm 3,7$ )	
Apresenta tosse ou tem pigarro?	66,67%	
Apresenta tosse ou tem pigarro no dia do exame?	46,67%	
Apresenta catarro na tosse?	53,33%	
Catarro no dia do exame?	33,33%	
Apresenta sangue junto com o catarro?	13,33%	
Sangue junto com o catarro no dia do exame?	0%	
Apresenta chio no peito?	93,33%	
Chio no peito no dia do exame?	46,67%	
Apresenta melhora no chio com alguma medicação?	93,33%	Quais: salbutamol <i>spray</i> oral, formoterol cápsulas, brometo de ipratrópio + bromidrato de fenoterol aerossol e fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida cápsulas.
Apresenta dor no peito ou nas costas?	53,33%	
Dor no peito ou nas costas no dia do exame?	26,67%	
Sente cansaço ou falta de ar?	93,33%	Em crise 10/15 Em crise e em esforço 1/15 Em esforço 1/15 Sempre 3/15
Cansaço no dia do exame?	53,33%	

TABELA 1 - RESULTADOS OBTIDOS PELAS RESPOSTAS DOS VOLUNTÁRIOS AO QUESTIONÁRIO CLÍNICO-DEMOGRÁFICO (n=15). (conclusão)

Informações	Resultados	Observações
Quando sente cansaço ou falta de ar	86,67%	Ao fazer atividades do dia a dia mas não para 10/15 Ao fazer atividades do dia a dia e tem que parar 2/15 Mesmo deitado ou sentado, para se vestir, pentear ou andar devagar poucos passos 1/15 NA 2/15
Tem ou teve bronquite (asma, bronquite alérgica, bronquite asmática, bronquite de cigarro?)	100%	
Apresenta ou apresentou enfisema pulmonar?	6,67%	
Apresenta ou apresentou algum outro tipo de problema pulmonar?	6,675	Qual: Pneumonia
Algum familiar consanguíneo com doença pulmonar?	40%	
Já passou por cirurgia pulmonar?	0%	
Já passou por cirurgia cardíaca?	6,67%	
Apresenta alguma outra doença?	33,33%	Quais: Rinite, sinusite, depressão e hipotireoidismo
Trabalhou em lugares com poeira por um ano ou mais?	20%	Onde: Sala de aula, depósitos e supermercado
Apresentou gripe ou resfriado nos últimos 15 dias?	20%	
Tomou algum medicamento no dia do exame?	13,33%	Quais: Hormônio T4 e fluoxetina

## 5.5. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BRONCODILATADORA DO XAROPE DE GUACO E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

De um total de 20 voluntários, apenas 15 apresentaram resposta broncodilatadora positiva ao salbutamol. A broncodilatação foi avaliada pelos valores de VEF<sub>1</sub> absolutos e relativos. Ao considerar o critério de valores absolutos (aumento de 200 ml) e porcentagens em relação ao previsto (aumento de 7%), dos 15 voluntários que responderam ao salbutamol, seis também responderam ao placebo (40%) e cinco ao guaco (33,33%). E para o critério de valores absolutos (aumento de 200 ml) e porcentagens em relação ao basal (aumento de 12%), dos 13 voluntários com resposta positiva ao salbutamol, seis também responderam ao placebo (46,15%) e cinco ao guaco (38,46%). Unindo as duas condições, tem-se um

total de 15 respostas broncodilatadoras ao salbutamol (100%), 7 ao placebo (47,67%) e 5 ao xarope de guaco (33,33%).

Para melhor compreensão dos resultados, as análises dos resultados de VEF<sub>1</sub> absolutos, VEF<sub>1</sub>% em relação ao basal e VEF<sub>1</sub>% em relação ao previsto foram feitas separadamente.

### 5.5.1 Avaliação dos valores de VEF<sub>1</sub> absolutos

A normalidade dos dados de espirometria foi testada por Kolmogorov-Smirnov, sendo os valores considerados normais, com  $p > 0,05$  (Tabela 2). O resultado das espirometrias, realizadas com os 15 voluntários, encontra-se nas tabelas 3, 4 e 5, separadas por tratamentos.

TABELA 2 - RESULTADOS DE NORMALIDADE

Tempo (min)	p-valor para VEF <sub>1</sub> absoluto			p-valor para VEF <sub>1</sub> % basal			p-valor para VEF <sub>1</sub> % previsto		
	Placebo	Guaco	Salbutamol	Placebo	Guaco	Salbutamol	Placebo	Guaco	Salbutamol
1	0,813	0,449	0,943	0,339	0,417	0,528	0,593	0,725	0,980
3	0,994	0,799	0,836	0,896	0,881	0,471	0,966	0,806	0,971
5	0,395	0,755	0,870	0,622	0,823	0,561	0,528	0,669	0,873
10	0,602	0,430	0,892	0,920	0,479	0,349	0,853	0,255	0,961
20	0,843	0,924	0,995	0,974	0,997	0,278	0,889	0,992	0,817
30	0,808	0,761	0,999	0,983	0,858	0,448	0,836	0,807	0,960
60	0,712	0,384	0,747	0,667	0,862	0,671	0,388	0,715	0,951
120	0,805	0,333	0,687	0,995	0,837	0,871	0,992	0,488	0,647
180	0,701	0,368	0,741	0,559	0,879	0,478	0,640	0,474	0,904
240	0,847	0,725	0,917	0,661	0,984	0,951	0,813	0,778	0,879

NOTA: Normalidade calculada por kolmogorov-smirnov para os valores de vef<sub>1</sub> absolutos, porcentagem em relação ao basal e porcentagem em relação ao previsto, em cada um dos tempos avaliados

TABELA 3 - VALORES DE VEF<sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) (continua)

Código do voluntário	VEF <sub>1</sub> Previsto	VEF <sub>1</sub> Basal	VEF <sub>1</sub> 1min	VEF <sub>1</sub> 3min	VEF <sub>1</sub> 5min	VEF <sub>1</sub> 10min	VEF <sub>1</sub> 20min	VEF <sub>1</sub> 30min	VEF <sub>1</sub> 60min	VEF <sub>1</sub> 120min	VEF <sub>1</sub> 180min	VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3	3,03	3,22	3,16	3,19	3,23	3,20	3,14	3,01	3,13	3,09	3,07	3,04
Guaco 7	3,35	3,66	3,75	3,64	3,54	3,59	3,64	3,61	3,63	3,54	3,58	3,59
Guaco 8	4,29	3,7	3,59	3,50	3,56	3,62	3,67	3,50	3,49	3,57	3,71	3,76
Guaco 9*	2,38	2,00	2,05	2,08	2,08	2,23	2,33	2,18	2,14	2,04	2,11	1,99
Guaco 18*	3,23	2,42	2,45	2,37	2,44	2,35	2,68	2,66	2,70	2,94	2,93	3,00

TABELA 3 - VALORES DE VEF<sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) (conclusão)

Código do voluntário	VEF <sub>1</sub> Previsto	VEF <sub>1</sub> Basal	VEF <sub>1</sub> 1min	VEF <sub>1</sub> 3min	VEF <sub>1</sub> 5min	VEF <sub>1</sub> 10min	VEF <sub>1</sub> 20min	VEF <sub>1</sub> 30min	VEF <sub>1</sub> 60min	VEF <sub>1</sub> 120min	VEF <sub>1</sub> 180min	VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 20*	4,13	3,44	3,39	3,34	3,40	3,30	3,62	3,60	3,67	3,70	3,55	3,68
Guaco 23*	3,28	3,18	3,17	3,32	3,39	3,36	3,40	3,39	3,46	3,49	3,34	3,36
Guaco 26	3,23	3,05	2,98	2,98	2,96	3,09	3,08	3,01	3,08	3,10	3,00	2,89
Guaco 28	3,35	2,50	2,56	2,54	2,44	2,39	2,47	2,48	2,43	2,55	2,54	2,47
Guaco 29*	3,24	1,86	2,15	2,20	2,32	2,23	2,25	2,17	2,07	2,14	2,06	2,00
Guaco 31	3,12	2,41	2,39	2,32	2,25	2,26	2,29	2,27	2,36	2,08	2,20	2,08
Guaco 32	3,35	1,91	1,95	2,01	2,07	2,02	2,00	2,00	2,02	2,09	2,11	1,99
Guaco 33*	3,40	2,81	2,89	2,85	2,84	2,88	2,89	2,78	3,06	3,13	3,15	3,06
Guaco 34*	3,21	1,73	1,8	1,86	1,77	1,99	2,21	2,21	1,95	2,17	2,46	2,35
Guaco 35	2,76	1,26	1,27	1,33	1,26	1,31	1,38	1,40	1,43	1,45	1,32	1,44

NOTA: Valores de VEF<sub>1</sub> basal e previsto, para o tratamento com placebo (GCII), e valores obtidos em cada uma das espirometrias para cada um dos voluntários realizadas nos tempos 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, expressos em litros.

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação do VEF<sub>1</sub> absoluto em 0,2 L em comparação com o VEF<sub>1</sub> basal.

TABELA 4 - VALORES DE VEF<sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI).

Código do voluntário	VEF <sub>1</sub> Previsto	VEF <sub>1</sub> Basal	VEF <sub>1</sub> 1min	VEF <sub>1</sub> 3min	VEF <sub>1</sub> 5min	VEF <sub>1</sub> 10min	VEF <sub>1</sub> 20min	VEF <sub>1</sub> 30min	VEF <sub>1</sub> 60min	VEF <sub>1</sub> 120min	VEF <sub>1</sub> 180min	VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	3,03	2,58	2,47	2,5	2,44	2,4	2,51	2,65	2,68	2,72	2,82	2,71
Guaco 7	3,35	2,76	2,73	2,76	2,79	2,72	2,73	2,63	2,69	2,76	2,77	2,89
Guaco 8*	4,29	3,01	3,01	3,06	3,01	3,07	3,32	3,34	3,65	3,72	3,73	3,59
Guaco 9*	2,38	2,05	2,1	2,14	2,2	2,34	2,23	2,4	2,26	2,39	2,01	2,12
Guaco 18*	3,23	2,02	2,01	1,99	1,97	1,99	2,13	2,25	2,31	2,32	2,4	2,56
Guaco 20	4,13	3,73	3,59	3,53	3,59	3,57	3,41	3,33	3,47	3,55	3,59	3,44
Guaco 23*	3,28	3,38	3,29	3,38	3,36	3,46	3,41	3,24	3,35	3,41	3,39	3,67
Guaco 26	3,23	3,03	3,04	3,06	3,03	3,10	3,07	3,12	3,02	3,18	3,10	3,18
Guaco 28	3,35	2,10	2,13	2,12	2,15	2,07	2,11	2,07	2,12	2,18	2,20	2,24
Guaco 29*	3,24	2,02	2,29	2,24	2,29	2,32	2,30	2,26	2,14	2,15	2,17	2,31
Guaco 31	3,12	2,24	2,29	2,29	2,29	2,28	2,37	2,35	2,33	2,33	2,34	2,19
Guaco 32	3,35	2,12	2,10	2,13	2,16	2,20	2,22	2,24	2,23	2,23	2,19	2,22
Guaco 33	3,40	3,10	3,12	3,12	2,92	3,11	3,07	3,20	3,12	3,15	3,16	3,12
Guaco 34*	3,21	2,12	2,05	2,03	2,00	2,04	2,18	2,18	2,22	2,36	2,34	2,42
Guaco 35	2,76	1,62	1,62	1,53	1,53	1,68	1,72	1,66	1,75	1,76	1,71	1,57

NOTA: Valores de VEF<sub>1</sub> basal e previsto, para o tratamento com xarope de guaco (GI), e os valores obtidos em cada uma das espirometrias para cada um dos voluntários realizadas nos tempos 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, expressos em litros.

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação do VEF<sub>1</sub> absoluto em 0,2 L em comparação com o VEF<sub>1</sub> basal.

TABELA 5 - VALORES DE VEF<sub>1</sub> BASAL E PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI)

Código do voluntário	VEF <sub>1</sub> Previsto	VEF <sub>1</sub> Basal	VEF <sub>1</sub> 1min	VEF <sub>1</sub> 3min	VEF <sub>1</sub> 5min	VEF <sub>1</sub> 10min	VEF <sub>1</sub> 20min	VEF <sub>1</sub> 30min	VEF <sub>1</sub> 60min	VEF <sub>1</sub> 120min	VEF <sub>1</sub> 180min	VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	3,03	2,62	2,93	2,98	3,00	2,88	3,01	2,95	2,94	2,83	2,77	2,63
Guaco 7*	3,35	2,79	3,03	3,05	3,00	3,03	3,09	3,08	2,99	2,92	2,92	2,94
Guaco 8*	4,29	3,68	4,03	4,06	4,1	4,14	4,16	4,22	4,22	4,02	4,02	3,86
Guaco 9*	2,38	2,04	2,47	2,47	2,45	2,52	2,50	2,53	2,51	2,57	2,52	2,34
Guaco 18*	3,23	2,46	2,81	2,86	2,91	2,93	2,97	2,97	3,10	3,00	2,88	2,76
Guaco 20*	4,13	3,43	3,61	3,64	3,71	3,63	3,88	3,84	3,73	3,75	3,73	3,68
Guaco 23*	3,28	3,32	3,66	3,74	3,62	3,70	3,72	3,81	3,70	3,76	3,68	3,66
Guaco 26*	3,23	2,98	3,06	3,05	3,18	3,23	3,18	3,31	3,25	3,24	3,13	2,99
Guaco 28*	3,35	1,89	2,36	2,31	2,32	2,37	2,32	2,35	2,40	2,42	2,34	2,32
Guaco 29*	3,24	1,95	2,41	2,41	2,46	2,45	2,52	2,58	2,51	2,53	2,37	2,27
Guaco 31*	3,12	2,58	2,67	2,83	2,79	2,89	2,92	2,80	2,89	2,81	2,76	2,62
Guaco 32*	3,35	2,00	2,19	2,23	2,27	2,28	2,30	2,40	2,33	2,34	2,19	2,10
Guaco 33*	3,40	3,10	3,42	3,5	3,52	3,53	3,56	3,58	3,64	3,54	3,45	3,14
Guaco 34*	3,21	2,45	2,59	2,76	2,73	2,78	2,73	2,85	3,12	3,06	2,97	2,96
Guaco 35*	2,76	1,13	1,64	1,66	1,70	1,74	1,73	1,77	1,75	1,73	1,52	1,42

NOTA: Valores de VEF<sub>1</sub> basal e previsto, para o tratamento com salbutamol (GCI), e os valores obtidos em cada uma das espirometrias para cada um dos voluntários realizadas nos tempos 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, expressos em litros.

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação do VEF<sub>1</sub> absoluto em 0,2 L em comparação com o VEF<sub>1</sub> basal.

Como detalhado no item 4.2., para se evitar a variação intra-indivíduo dos voluntários e trabalhar apenas com a alteração do volume pulmonar provocada pelo tratamento em questão, os valores de VEF<sub>1</sub> absolutos não são utilizados para as análises estatísticas na forma como foram apresentados nas tabelas 3, 4 e 5. Para se evitar erros metodológicos, os volumes mensurados nos tempos após os tratamentos foram reduzidos dos volumes basais em cada exame. Essa correção foi realizada para todos os dados e os resultados estão expressos, separadamente, nas tabelas 6, 7 e 8.

TABELA 6 - ALTERAÇÃO DO VEF<sub>1</sub>, EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII)

Código do voluntário	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 1min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 3min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 5min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 10min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 20min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 30min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 60min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 120min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 180min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3	-0,06	-0,03	0,01	-0,02	-0,08	-0,21	-0,09	-0,13	-0,15	-0,18
Guaco 7	0,09	-0,02	-0,12	-0,07	-0,02	-0,05	-0,03	-0,12	-0,08	-0,07
Guaco 8	-0,11	-0,2	-0,14	-0,08	-0,03	-0,2	-0,21	-0,13	0,01	0,06
Guaco 9*	0,05	0,08	0,08	0,23	0,33	0,18	0,14	0,04	0,11	-0,01
Guaco 18*	0,03	-0,05	0,02	-0,07	0,26	0,24	0,28	0,52	0,51	0,58

TABELA 6 - ALTERAÇÃO DO VEF<sub>1</sub>, EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) (continuação)

Código do voluntário	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 1min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 3min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 5min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 10min	$\Delta$ VFE <sub>1</sub> 20min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 30min	$\Delta$ VFE <sub>1</sub> 60min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 120min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 180min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 20*	-0,05	-0,1	-0,04	-0,14	0,18	0,16	0,23	0,26	0,11	0,24
Guaco 23*	-0,01	0,14	0,21	0,18	0,22	0,21	0,28	0,31	0,16	0,18
Guaco 26	-0,07	-0,07	-0,09	0,04	0,03	-0,04	0,03	0,05	-0,05	-0,16
Guaco 28	0,06	0,04	-0,06	-0,11	-0,03	-0,02	-0,07	0,05	0,04	-0,03
Guaco 29*	0,29	0,34	0,46	0,37	0,39	0,31	0,21	0,28	0,2	0,14
Guaco 31	-0,02	-0,09	-0,16	-0,15	-0,12	-0,14	-0,05	-0,33	-0,21	-0,33
Guaco 32	0,04	0,1	0,16	0,11	0,09	0,09	0,11	0,18	0,2	0,08
Guaco 33*	0,08	0,04	0,03	0,07	0,08	-0,03	0,25	0,32	0,34	0,25
Guaco 34*	0,07	0,13	0,04	0,26	0,48	0,48	0,22	0,44	0,73	0,62
Guaco 35	0,01	0,07	0	0,05	0,12	0,14	0,17	0,19	0,06	0,18
Média	0,03	0,03	0,03	0,04	0,13	0,07	0,10	0,13	0,13	0,1
DP	$\pm 0,09$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,16$	$\pm 0,18$	$\pm 0,20$	$\pm 0,16$	$\pm 0,24$	$\pm 0,25$	$\pm 0,26$

NOTA: Alteração do VEF<sub>1</sub>, em litros, provocada pelo tratamento com placebo (GCII) para todos os voluntários em todos os tempos, as médias e os desvios padrão (DP)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação do VEF<sub>1</sub> absoluto em 0,2 L em comparação com o VEF<sub>1</sub> basal.

TABELA 7 - ALTERAÇÃO DO VEF<sub>1</sub>, EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI).

Código do voluntário	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 1min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 3min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 5min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 10min	$\Delta$ VFE <sub>1</sub> 20min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 30min	$\Delta$ VFE <sub>1</sub> 60min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 120min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 180min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	-0,11	-0,08	-0,14	-0,18	-0,07	0,07	0,1	0,14	0,24	0,13
Guaco 7	-0,03	0	0,03	-0,04	-0,03	-0,13	-0,07	0	0,01	0,13
Guaco 8*	0	0,05	0	0,06	0,31	0,33	0,64	0,71	0,72	0,58
Guaco 9*	0,05	0,09	0,15	0,29	0,18	0,35	0,21	0,34	-0,04	0,07
Guaco 18*	-0,01	-0,03	-0,05	-0,03	0,11	0,23	0,29	0,3	0,38	0,54
Guaco 20	-0,14	-0,2	-0,14	-0,16	-0,32	-0,4	-0,26	-0,18	-0,14	-0,29
Guaco 23*	-0,09	0	-0,02	0,08	0,03	-0,14	-0,03	0,03	0,01	0,29
Guaco 26	0,01	0,03	0	0,07	0,04	0,09	-0,01	0,15	0,07	0,15
Guaco 28	0,03	0,02	0,05	-0,03	0,01	-0,03	0,02	0,08	0,1	0,14
Guaco 29*	0,27	0,22	0,27	0,3	0,28	0,24	0,12	0,13	0,15	0,29
Guaco 31	0,05	0,05	0,05	0,04	0,13	0,11	0,09	0,09	0,1	-0,05
Guaco 32	-0,02	0,01	0,04	0,08	0,1	0,12	0,11	0,11	0,07	0,1
Guaco 33	0,02	0,02	-0,18	0,01	-0,03	0,1	0,02	0,05	0,06	0,02
Guaco 34*	-0,07	-0,09	-0,12	-0,08	0,06	0,06	0,1	0,24	0,22	0,3
Guaco 35	0	-0,09	-0,09	0,06	0,1	0,04	0,13	0,14	0,09	-0,05
Média	0,00	0,00	-0,01	0,03	0,06	0,07	0,10	0,16	0,14	0,16
DP	$\pm 0,09$	$\pm 0,10$	$\pm 0,12$	$\pm 0,13$	$\pm 0,15$	$\pm 0,19$	$\pm 0,20$	$\pm 0,20$	$\pm 0,20$	$\pm 0,22$

NOTA: Alteração do VEF<sub>1</sub>, em litros, provocada pelo tratamento com xarope de guaco (GI) para todos os voluntários em todos os tempos, as médias e os desvios padrão (DP)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação do VEF<sub>1</sub> absoluto em 0,2 L em comparação com o VEF<sub>1</sub> basal.

TABELA 8 - ALTERAÇÃO DO VEF<sub>1</sub>, EM LITROS, PROVOCADA PELO TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI).

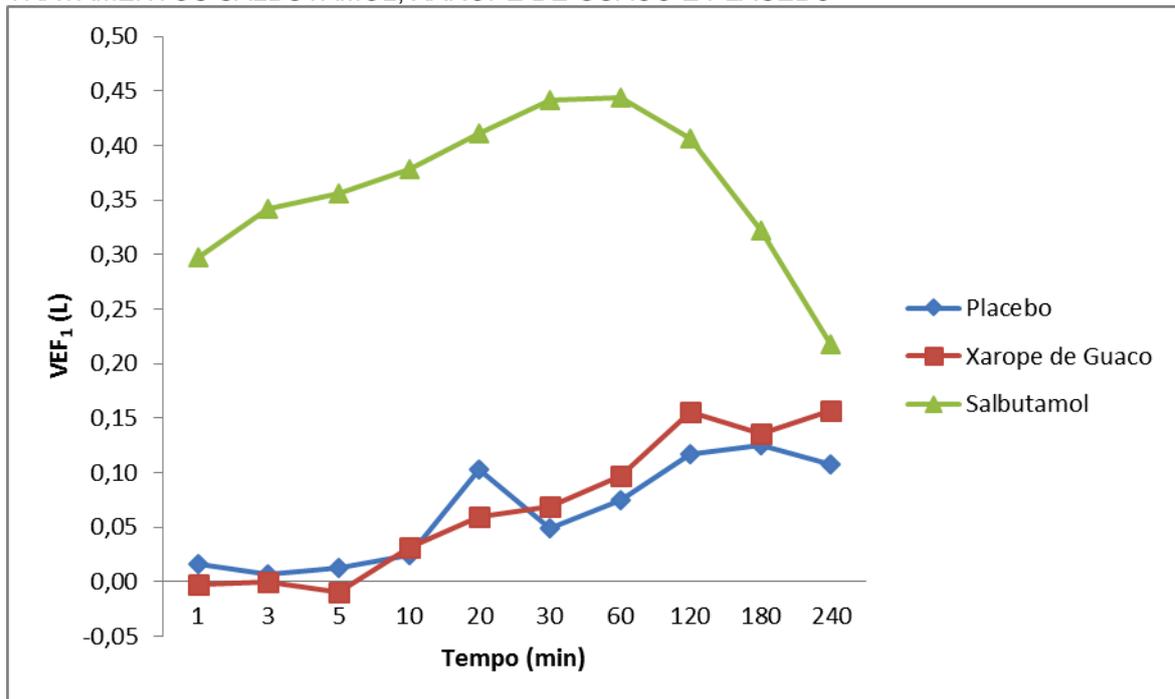
Código do voluntário	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 1min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 3min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 5min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 10min	$\Delta$ VFE <sub>1</sub> 20min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 30min	$\Delta$ VFE <sub>1</sub> 60min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 120min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 180min	$\Delta$ VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	0,31	0,36	0,38	0,26	0,39	0,33	0,32	0,21	0,15	0,01
Guaco 7*	0,24	0,26	0,21	0,24	0,3	0,29	0,2	0,13	0,13	0,15
Guaco 8*	0,35	0,38	0,42	0,46	0,48	0,54	0,54	0,34	0,34	0,18
Guaco 9*	0,43	0,43	0,41	0,48	0,46	0,49	0,47	0,53	0,48	0,3
Guaco 18*	0,35	0,4	0,45	0,47	0,51	0,51	0,64	0,54	0,42	0,3
Guaco 20*	0,18	0,21	0,28	0,2	0,45	0,41	0,3	0,32	0,3	0,25
Guaco 23*	0,34	0,42	0,3	0,38	0,4	0,49	0,38	0,44	0,36	0,34
Guaco 26*	0,08	0,07	0,2	0,25	0,2	0,33	0,27	0,26	0,15	0,01
Guaco 28*	0,47	0,42	0,43	0,48	0,43	0,46	0,51	0,53	0,45	0,43
Guaco 29*	0,46	0,46	0,51	0,5	0,57	0,63	0,56	0,58	0,42	0,32
Guaco 31*	0,09	0,25	0,21	0,31	0,34	0,22	0,31	0,23	0,18	0,04
Guaco 32*	0,19	0,23	0,27	0,28	0,3	0,4	0,33	0,34	0,19	0,1
Guaco 33*	0,32	0,4	0,42	0,43	0,46	0,48	0,54	0,44	0,35	0,04
Guaco 34*	0,14	0,31	0,28	0,33	0,28	0,4	0,67	0,61	0,52	0,51
Guaco 35*	0,51	0,53	0,57	0,61	0,6	0,64	0,62	0,6	0,39	0,29
Média	0,30	0,34	0,36	0,38	0,41	0,44	0,44	0,41	0,32	0,22
DP	$\pm 0,14$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,15$	$\pm 0,16$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$

NOTA: Alteração do VEF<sub>1</sub>, em litros, provocada pelo tratamento com salbutamol (GCI) para todos os voluntários em todos os tempos, as médias e os desvios padrão (DP)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação do VEF<sub>1</sub> absoluto em 0,2 L em comparação com o VEF<sub>1</sub> basal.

A partir do cálculo das médias aritméticas, que equilibra as diferenças individuais, é possível expressar o resultado na forma de gráfico, ilustrado abaixo.

FIGURA 6 - MÉDIA DAS VARIAÇÕES DE VEF<sub>1</sub> ABSOLUTO, AO LONGO DO TEMPO, PARA OS TRATAMENTOS SALBUTAMOL, XAROPE DE GUACO E PLACEBO



Ao se observar as tabelas 6, 7 e 8 e a Figura 6, é possível perceber que, em média, o salbutamol foi capaz de elevar a capacidade respiratória dos voluntários em mais de 200 ml em todos os tempos medidos. A elevação da capacidade respiratória em 200 ml ou mais é um dos quesitos preconizados pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma para a broncodilatação. Por outro lado, considerando os resultados obtidos durante o estudo para o xarope de guaco e para o placebo, é possível perceber que nenhum desses dois tratamentos foi capaz de atingir um aumento de 200 ml na capacidade respiratória em nenhum dos tempos analisados.

Ao se comparar estatisticamente os grupos, usando o teste T de Student para amostras independentes, os tratamentos guaco e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p$ -valor=0,824). As comparações entre os tratamentos guaco e salbutamol, e placebo e salbutamol resultaram em  $p$ -valor < 0,001, ou seja, estatisticamente diferentes.

### 5.5.2. Avaliação dos valores de VEF<sub>1</sub> % em relação ao basal

Diferente dos valores de VEF<sub>1</sub> absolutos, os valores relativos já são naturalmente comparados com o basal, portanto não há a necessidade de se fazer nenhuma correção para evitar vieses.

Nessa etapa foram considerados os voluntários que, em algum dos tempos da avaliação da intervenção com o salbutamol foram capazes de elevar a capacidade respiratória em 12% (n=13), ou seja, dos 15 voluntários que se enquadram no critério de resposta positiva ao salbutamol pelo valor de comparação em relação ao previsto, apenas 13 também respondem por comparação em relação ao basal.

Os valores de VEF<sub>1</sub> percentagem em relação ao basal estão expressos nas tabelas abaixo, separados pelas intervenções.

TABELA 9 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> BASAL PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII)

Código do voluntário	% VFE <sub>1</sub> 1min	% VFE <sub>1</sub> 3min	% VFE <sub>1</sub> 5min	% VFE <sub>1</sub> 10min	% VFE <sub>1</sub> 20min	% VFE <sub>1</sub> 30min	% VFE <sub>1</sub> 60min	% VFE <sub>1</sub> 120min	% VFE <sub>1</sub> 180min	% VFE <sub>1</sub> 240min
Guaco 3	-1,86	-0,93	0,31	-0,62	-2,48	-6,52	-2,80	-4,04	-4,66	-5,59
Guaco 8	-2,97	-5,41	-3,78	-2,16	-0,81	-5,41	-5,68	-3,51	0,27	1,62
Guaco 9*	2,50	4,00	4,00	11,50	16,50	9,00	7,00	2,00	5,50	-0,50
Guaco 18*	1,24	-2,07	0,83	-2,89	10,74	9,92	11,57	21,49	21,07	23,97
Guaco 20	-1,45	-2,91	-1,16	-4,07	5,23	4,65	6,69	7,56	3,20	6,98
Guaco 23	-0,31	4,40	6,60	5,66	6,92	6,60	8,81	9,75	5,03	5,66
Guaco 28	2,40	1,60	-2,40	-4,40	-1,20	-0,80	-2,80	2,00	1,60	-1,20
Guaco 29*	15,59	18,28	24,73	19,89	20,97	16,67	11,29	15,05	10,75	7,53
Guaco 31	-0,83	-3,73	-6,64	-6,22	-4,98	-5,81	-2,07	-13,69	-8,71	-13,69
Guaco 32	2,09	5,24	8,38	5,76	4,71	4,71	5,76	9,42	10,47	4,19
Guaco 33*	2,85	1,42	1,07	2,49	2,85	-1,07	8,90	11,39	12,10	8,90
Guaco 34*	4,05	7,51	2,31	15,03	27,75	27,75	12,72	25,43	42,20	35,84
Guaco 35	0,79	5,56	0,00	3,97	9,52	11,11	13,49	15,08	4,76	14,29
Média	1,85	2,54	2,63	2,28	7,36	5,54	5,61	7,53	7,97	6,77
DP	±4,63	±6,20	±7,77	±8,07	±9,67	±9,83	±6,66	±10,88	±12,78	±12,66

NOTA: Alterações de VEF<sub>1</sub>, em percentagem, comparados ao VEF<sub>1</sub> basal, para cada um dos tempos avaliados, as médias e os desvios padrão (DP), para o tratamento com placebo (GCII)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação de 12% no VEF<sub>1</sub> quando comparado com o VEF<sub>1</sub> basal.

TABELA 10 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> BASAL PARA O TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI)

Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3mim	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3	-4,26	-3,10	-5,43	-6,98	-2,71	2,71	3,88	5,43	9,30	5,04
Guaco 8*	0,00	1,66	0,00	1,99	10,30	10,96	21,26	23,59	23,92	19,27
Guaco 9*	2,44	4,39	7,32	14,15	8,78	17,07	10,24	16,59	-1,95	3,41
Guaco 18*	-0,50	-1,49	-2,48	-1,49	5,45	11,39	14,36	14,85	18,81	26,73
Guaco 20	-3,75	-5,36	-3,75	-4,29	-8,58	-10,72	-6,97	-4,83	-3,75	-7,77
Guaco 23	-2,66	0,00	-0,59	2,37	0,89	-4,14	-0,89	0,89	0,30	8,58
Guaco 28	1,43	0,95	2,38	-1,43	0,48	-1,43	0,95	3,81	4,76	6,67
Guaco 29*	13,37	10,89	13,37	14,85	13,86	11,88	5,94	6,44	7,43	14,36
Guaco 31	2,23	2,23	2,23	1,79	5,80	4,91	4,02	4,02	4,46	-2,23
Guaco 32	-0,94	0,47	1,89	3,77	4,72	5,66	5,19	5,19	3,30	4,72
Guaco 33	0,65	0,65	-5,81	0,32	-0,97	3,23	0,65	1,61	1,94	0,65
Guaco 34*	-3,30	-4,25	-5,66	-3,77	2,83	2,83	4,72	11,32	10,38	14,15
Guaco 35	0,00	-5,56	-5,56	3,70	6,17	2,47	8,02	8,64	5,56	-3,09
Média	0,36	0,12	-0,16	1,92	3,62	4,37	5,49	7,50	6,50	6,96
DP	±4,49	±4,44	±5,72	±6,45	±5,92	±7,40	±7,08	±7,52	±7,82	±9,64

NOTA: Alterações de VEF<sub>1</sub>, em porcentagem, comparados ao vef<sub>1</sub> basal, para cada um dos tempos avaliados, as médias e os desvios padrão (DP), para o tratamento com xarope de guaco (GI)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação de 12% no VEF<sub>1</sub> quando comparado com o VEF<sub>1</sub> basal.

TABELA 11 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, PARA O TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI)

Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3mim	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	11,83	13,74	14,50	9,92	14,89	12,60	12,21	8,02	5,73	0,38
Guaco 8*	9,51	10,33	11,41	12,50	13,04	14,67	14,67	9,24	9,24	4,89
Guaco 9*	21,08	21,08	20,10	23,53	22,55	24,02	23,04	25,98	23,53	14,71
Guaco 18*	14,23	16,26	18,29	19,11	20,73	20,73	26,02	21,95	17,07	12,20
Guaco 20*	5,25	6,12	8,16	5,83	13,12	11,95	8,75	9,33	8,75	7,29
Guaco 23*	10,24	12,65	9,04	11,45	12,05	14,76	11,45	13,25	10,84	10,24
Guaco 28*	24,87	22,22	22,75	25,40	22,75	24,34	26,98	28,04	23,81	22,75
Guaco 29*	23,59	23,59	26,15	25,64	29,23	32,31	28,72	29,74	21,54	16,41
Guaco 31*	3,49	9,69	8,14	12,02	13,18	8,53	12,02	8,91	6,98	1,55
Guaco 32*	9,50	11,50	13,50	14,00	15,00	20,00	16,50	17,00	9,50	5,00
Guaco 33*	10,32	12,90	13,55	13,87	14,84	15,48	17,42	14,19	11,29	1,29
Guaco 34*	5,71	12,65	11,43	13,47	11,43	16,33	27,35	24,90	21,22	20,82
Guaco 35*	45,13	46,90	50,44	53,98	53,10	56,64	54,87	53,10	34,51	25,66
Média	14,98	16,90	17,50	18,52	19,68	20,95	21,54	20,28	15,69	11,01
DP	±11,35	±10,38	±11,39	±12,29	±11,37	±12,44	±12,18	±12,59	±8,63	±8,55

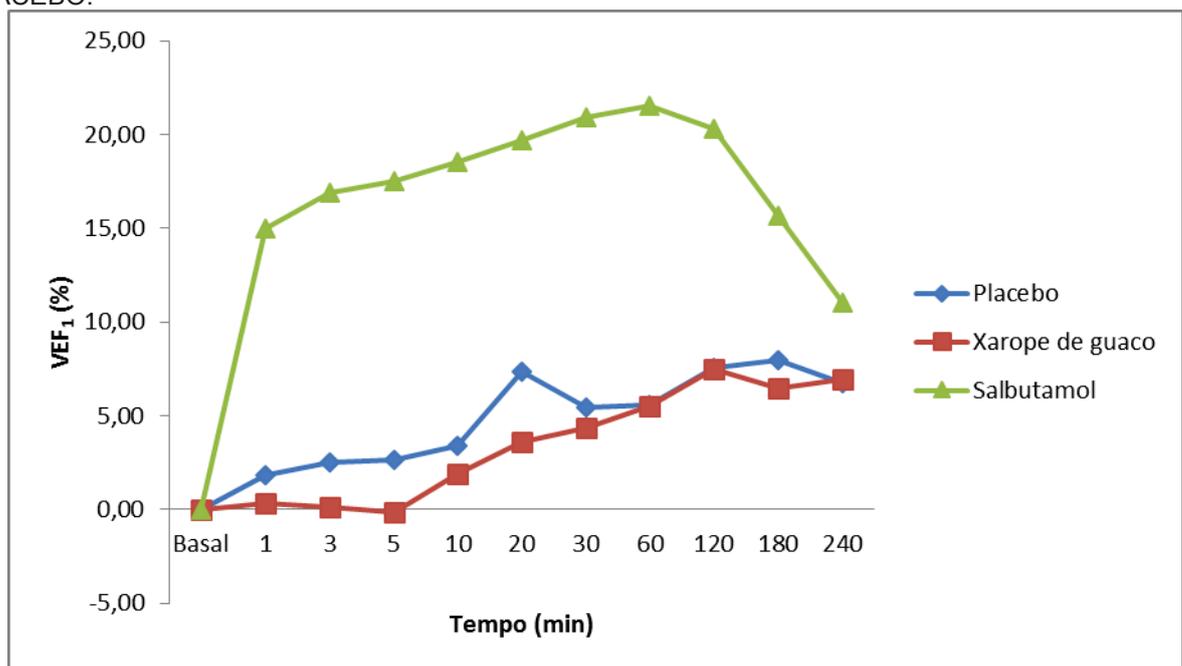
NOTA: Alterações de VEF<sub>1</sub>, em porcentagem, comparados ao VEF<sub>1</sub> basal, para cada um dos tempos avaliados, as médias e os desvios padrão (DP), para o tratamento com salbutamol (GCI)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação de 12% no VEF<sub>1</sub> quando comparado com o VEF<sub>1</sub> basal.

Ao se observar os resultados em porcentagem do voluntário guaco 35, percebe-se uma grande diferença em comparação aos valores obtidos para os outros voluntários. Deve-se reparar que os valores absolutos de  $VEF_1$  desse voluntário (Tabela 3) são muito pequenos ( $VEF_1$  basal = 1,26L). Sendo um valor tão baixo, por menor que seja a alteração, ela se torna evidente quando avaliada em valores relativos. Considerando o valor absoluto como referência, o valor relativo exacerbado, que poderia ter sido considerado *outlier*, permanece para a avaliação estatística.

A partir das médias, foi possível gerar um gráfico para melhor ilustrar o resultado (Figura 7).

FIGURA 7 - MÉDIA DAS VARIAÇÕES DE  $VEF_1$  PORCENTAGEM EM RELAÇÃO AO BASAL, AO LONGO DO TEMPO, PARA OS TRATAMENTOS: SALBUTAMOL, XAROPE DE GUACO E PLACEBO.



É possível ver tanto nas tabelas 9, 10 e 11, quanto na Figura 7, que o tratamento com o salbutamol foi o único capaz de elevar a capacidade respiratória em 12% quando comparado com o valor de  $VEF_1$  basal. Essa intensidade mínima foi atingida em todos os tempos, à exceção da medida realizada em 240 minutos, o que já era esperado, dado que o efeito broncodilatador do salbutamol dura cerca de quatro horas. O resultado obtido pela média das intervenções realizadas com o xarope de guaco e com o placebo sugere que tais tratamentos não foram capazes de elevar a capacidade respiratória em 12% ou mais.

As análises estatísticas comparativas entre os grupos demonstram que os tratamentos com xarope de guaco e placebo não são estatisticamente diferentes, com p-valor=0,295. As comparações entre xarope de guaco e salbutamol, e placebo e salbutamol são diferentes, ambas com p-valor < 0,001.

### 5.5.3. Avaliação dos valores de VEF<sub>1</sub> percentagem em relação ao previsto

Assim como os valores de VEF<sub>1</sub> percentagem em relação ao basal, para a comparação com os valores previstos também não houve necessidade de correção de valores. Neste caso, foram utilizados os dados de todos os voluntários que atingiram um aumento de 200 ml na capacidade respiratória com o salbutamol (n=15), uma vez que os mesmos voluntários elevaram o VEF<sub>1</sub> em 7% quando comparado com o previsto, atendendo o critério da diretriz. Os valores de VEF<sub>1</sub> em percentagem em relação ao previsto estão expressos nas tabelas abaixo, separados por tratamento.

TABELA 12 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) (continua)

Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3mim	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3	-1,98	-0,99	0,33	-0,66	-2,64	-6,93	-2,97	-4,29	-4,95	-5,94
Guaco 7	2,69	-0,60	-3,58	-2,09	-0,60	-1,49	-0,90	-3,58	-2,39	-2,09
Guaco 8	-2,56	-4,66	-3,26	-1,86	-0,70	-4,66	-4,90	-3,03	0,23	1,40
Guaco 9*	2,10	3,36	3,36	9,66	13,87	7,56	5,88	1,68	4,62	-0,42
Guaco 18*	0,93	-1,55	0,62	-2,17	8,05	7,43	8,67	16,10	15,79	17,96
Guaco 20	-1,21	-2,42	-0,97	-3,39	4,36	3,87	5,57	6,30	2,66	5,81
Guaco 23*	-0,30	4,27	6,40	5,49	6,71	6,40	8,54	9,45	4,88	5,49
Guaco 26	-2,17	-2,17	-2,79	1,24	0,93	-1,24	0,93	1,55	-1,55	-4,95
Guaco 28	1,79	1,19	-1,79	-3,28	-0,90	-0,60	-2,09	1,49	1,19	-0,90
Guaco 29*	8,95	10,49	14,20	11,42	12,04	9,57	6,48	8,64	6,17	4,32
Guaco 31	-0,64	-2,88	-5,13	-4,81	-3,85	-4,49	-1,60	-10,58	-6,73	-10,58
Guaco 32	1,19	2,99	4,78	3,28	2,69	2,69	3,28	5,37	5,97	2,39
Guaco 33*	2,35	1,18	0,88	2,06	2,35	-0,88	7,35	9,41	10,00	7,35
Guaco 34*	2,18	4,05	1,25	8,10	14,95	14,95	6,85	13,71	22,74	19,31
Guaco 35	0,36	2,54	0,00	1,81	4,35	5,07	6,16	6,88	2,17	6,52

TABELA 12 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM PLACEBO (GCII) (continuação)

Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3mim	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Média	0,91	0,99	0,95	1,65	4,11	2,48	3,15	3,94	4,05	3,05
DP	±2,83	±3,82	±4,84	±5,05	±5,93	±6,09	±4,61	±7,28	±7,70	±8,11

NOTA: Alterações de VEF<sub>1</sub>, em porcentagem, comparados ao vef<sub>1</sub> previsto, para cada um dos tempos avaliados, médias e desvios padrão (DP), para o tratamento com placebo (GCII)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação de 7% no VEF<sub>1</sub> quando comparado com o VEF<sub>1</sub> previsto.

TABELA 13 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> PREVISTO, PARA CADA UM DOS TEMPOS AVALIADOS, MÉDIAS E DESVIOS PADRÃO (DP), PARA O TRATAMENTO COM XAROPE DE GUACO (GI)

Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3mim	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	-3,63	-2,64	-4,62	-5,94	-2,31	2,31	3,30	4,62	7,92	4,29
Guaco 7	-0,90	0,00	0,90	-1,19	-0,90	-3,88	-2,09	0,00	0,30	3,88
Guaco 8*	0,00	1,17	0,00	1,40	7,23	7,69	14,92	16,55	16,78	13,52
Guaco 9*	2,10	3,78	6,30	12,18	7,56	14,71	8,82	14,29	-1,68	2,94
Guaco 18*	-0,31	-0,93	-1,55	-0,93	3,41	7,12	8,98	9,29	11,76	16,72
Guaco 20	-3,39	-4,84	-3,39	-3,87	-7,75	-9,69	-6,30	-4,36	-3,39	-7,02
Guaco 23	-2,74	0,00	-0,61	2,44	0,91	-4,27	-0,91	0,91	0,30	8,84
Guaco 26	0,31	0,93	0,00	2,17	1,24	2,79	-0,31	4,64	2,17	4,64
Guaco 28	0,90	0,60	1,49	-0,90	0,30	-0,90	0,60	2,39	2,99	4,18
Guaco 29*	8,33	6,79	8,33	9,26	8,64	7,41	3,70	4,01	4,63	8,95
Guaco 31	1,60	1,60	1,60	1,28	4,17	3,53	2,88	2,88	3,21	-1,60
Guaco 32	-0,60	0,30	1,19	2,39	2,99	3,58	3,28	3,28	2,09	2,99
Guaco 33	0,59	0,59	-5,29	0,29	-0,88	2,94	0,59	1,47	1,76	0,59
Guaco 34*	-2,18	-2,80	-3,74	-2,49	1,87	1,87	3,12	7,48	6,85	9,35
Guaco 35	0,00	-3,26	-3,26	2,17	3,62	1,45	4,71	5,07	3,26	-1,81
Média	0,01	0,09	-0,18	1,22	2,01	2,44	3,02	4,84	3,93	4,70
DP	±2,88	±2,87	±3,82	±4,60	±4,20	±5,80	±5,11	±5,35	±5,18	±6,11

NOTA: Alterações de VEF<sub>1</sub>, em porcentagem, comparados ao VEF<sub>1</sub> previsto, para cada um dos tempos avaliados, médias e desvios padrão (DP), para o tratamento com xarope de guaco (GI)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação de 7% no VEF<sub>1</sub> quando comparado com o VEF<sub>1</sub> previsto.

TABELA 14 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI) (continua)

Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3mim	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 3*	10,23	11,88	12,54	8,58	12,87	10,89	10,56	6,93	4,95	0,33
Guaco 7*	7,16	7,76	6,27	7,16	8,96	8,66	5,97	3,88	3,88	4,48
Guaco 8*	8,16	8,86	9,79	10,72	11,19	12,59	12,59	7,93	7,93	4,20
Guaco 9*	18,07	18,07	17,23	20,17	19,33	20,59	19,75	22,27	20,17	12,61
Guaco 18*	10,84	12,38	13,93	14,55	15,79	15,79	19,81	16,72	13,00	9,29

TABELA 14 - ALTERAÇÕES DE VEF<sub>1</sub>, EM PORCENTAGEM, COMPARADOS AO VEF<sub>1</sub> PREVISTO, PARA O TRATAMENTO COM SALBUTAMOL (GCI) (conclusão)

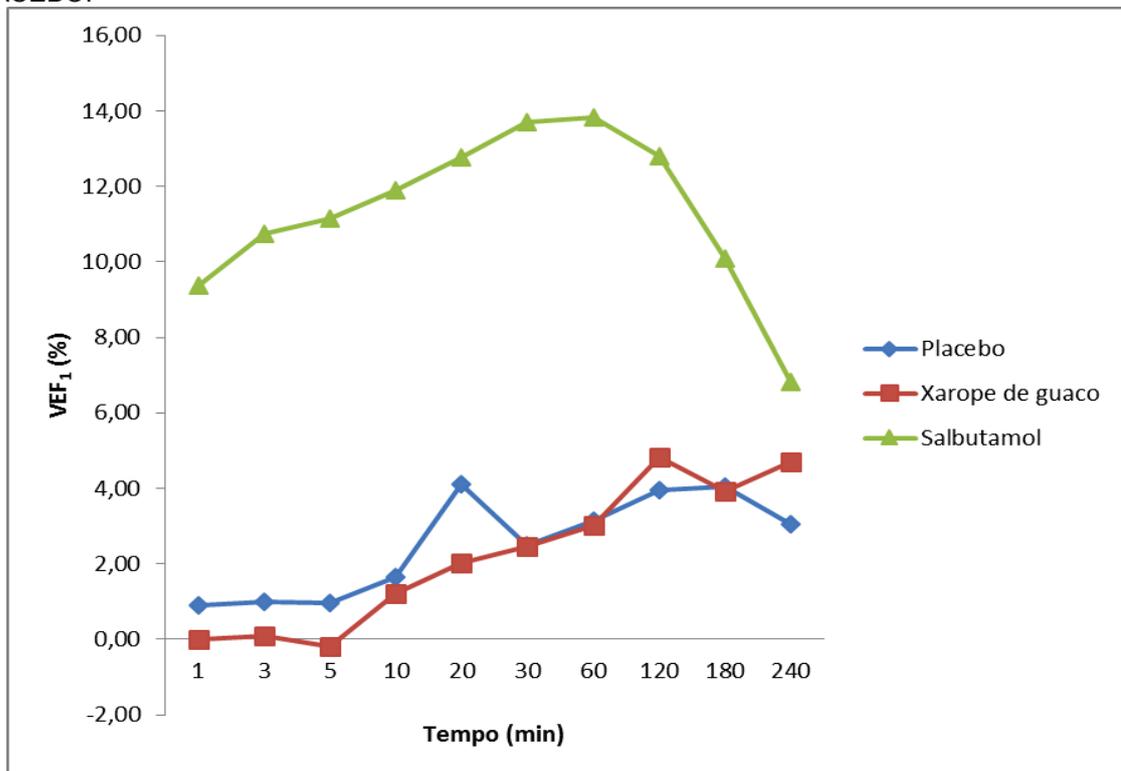
Código do voluntário	% VEF <sub>1</sub> 1min	% VEF <sub>1</sub> 3min	% VEF <sub>1</sub> 5min	% VEF <sub>1</sub> 10min	% VEF <sub>1</sub> 20min	% VEF <sub>1</sub> 30min	% VEF <sub>1</sub> 60min	% VEF <sub>1</sub> 120min	% VEF <sub>1</sub> 180min	% VEF <sub>1</sub> 240min
Guaco 20*	4,36	5,08	6,78	4,84	10,90	9,93	7,26	7,75	7,26	6,05
Guaco 23*	10,37	12,80	9,15	11,59	12,20	14,94	11,59	13,41	10,98	10,37
Guaco 26*	2,48	2,17	6,19	7,74	6,19	10,22	8,36	8,05	4,64	0,31
Guaco 28*	14,03	12,54	12,84	14,33	12,84	13,73	15,22	15,82	13,43	12,84
Guaco 29*	14,20	14,20	15,74	15,43	17,59	19,44	17,28	17,90	12,96	9,88
Guaco 31*	2,88	8,01	6,73	9,94	10,90	7,05	9,94	7,37	5,77	1,28
Guaco 32*	5,67	6,87	8,06	8,36	8,96	11,94	9,85	10,15	5,67	2,99
Guaco 33*	9,41	11,76	12,35	12,65	13,53	14,12	15,88	12,94	10,29	1,18
Guaco 34*	4,36	9,66	8,72	10,28	8,72	12,46	20,87	19,00	16,20	15,89
Guaco 35*	18,48	19,20	20,65	22,10	21,74	23,19	22,46	21,74	14,13	10,51
Média	9,38	10,75	11,13	11,90	12,78	13,70	13,83	12,79	10,08	6,81
DP	±5,12	±4,56	±4,40	±4,78	±4,27	±4,52	±5,32	±5,86	±4,85	±5,13

NOTA: alterações de VEF<sub>1</sub>, em porcentagem, comparados ao VEF<sub>1</sub> previsto, para cada um dos tempos avaliados, médias e desvios padrão (DP), para o tratamento com salbutamol (GCI)

LEGENDA: (\*) Voluntários que em algum momento apresentaram elevação de 7% no VEF<sub>1</sub> quando comparado com o VEF<sub>1</sub> previsto.

Um gráfico foi gerado a partir das médias dos resultados de valores de VEF<sub>1</sub> percentagem em relação ao previsto (Figura 8).

FIGURA 8 - MÉDIAS DAS VARIAÇÕES DE VEF<sub>1</sub> PERCENTAGEM EM RELAÇÃO AO PREVISTO, AO LONGO DO TEMPO, PARA OS TRATAMENTOS: SALBUTAMOL, XAROPE DE GUACO E PLACEBO.



Assim como os resultados anteriores, os valores de  $VEF_1$  relativos em relação ao previsto, exibidos nas tabelas e na Figura 8, demonstraram que o salbutamol foi o único tratamento capaz de elevar a capacidade respiratória dos voluntários em pelo menos 7%, quando comparado com os valores previstos individualmente para cada voluntário. As intervenções xarope de guaco e placebo não foram capazes de elevar a capacidade respiratória em 7% em relação ao volume previsto.

As análises comparativas entre os tratamentos indicam ausência de diferença estatística entre os grupos tratados com xarope de guaco e placebo, com  $p$ -valor=0,760. Entre os tratamentos realizados com xarope de guaco e salbutamol, e placebo e salbutamol, houve diferença estatística,  $p$ -valor<0,001.

É Interessante perceber nos três gráficos acima, que o salbutamol apresenta uma curva que ascende rapidamente e atinge os valores previstos pelas diretrizes (SBPT, 2012). Em contrapartida, o xarope de guaco e o placebo ascendem lentamente e de maneira mais tardia. Como esses dois tratamentos não atingiram o limiar determinado pelas diretrizes, a breve alteração observada não é considerada como broncodilatação, mas sim como uma variação normal do organismo. É importante ressaltar que alguns voluntários apresentaram broncodilatação nos Grupos Intervenção e Controle II. Isso já era esperado, pois a resposta ao tratamento manifesta-se de maneira diferente em cada indivíduo. Essa diferença individual de resposta ao medicamento avaliado também ocorreu com o salbutamol, pois 5 dos 20 voluntários que participaram da pesquisa não foram capazes de broncodilatar após a administração de 400  $\mu$ g de salbutamol. Vale aqui lembrar que o efeito placebo ocorre em alguns indivíduos, tal como ocorreu em 7 participantes do Grupo controle II. Ainda cabe salientar que, para avaliar a efetividade de um medicamento, é necessário avaliar a resposta de um grupo de pessoas, não apenas a resposta individual dos participantes. Portanto, permanece a incerteza acerca da causa da broncodilatação nos voluntários que responderam positivamente ao tratamento no Grupo Intervenção, uma vez que os resultados comparativos, tanto gráficos como estatísticos, indicam igualdade de variação entre a administração de guaco e placebo, considerando o grupo como um todo ( $p$ -valor=0,824 para  $VEF_1$  absoluto,  $p$ -valor=0,295 para  $VEF_1$  percentagem em relação ao basal e  $p$ -valor=0,760 para  $VEF_1$  percentagem em relação ao previsto).

A avaliação da atividade broncodilatadora do xarope de guaco, na dose diária máxima indicada pela bula (15 ml, equivalente a 1,5 ml de extrato hidroalcoólico de

guaco), administrada em dose única, não apresentou atividade broncodilatadora dentro do período de quatro horas analisado no estudo. Porém, ainda é precoce dizer que o xarope de guaco não apresenta tal atividade. Mais estudos são necessários para se descartar tal função terapêutica.

O xarope de guaco é distribuído na rede de atenção básica do SUS com respaldo no conhecimento popular acerca da sua atividade terapêutica, que inclui a atividade broncodilatadora (NEVES; SÁ, 1991; BRASIL, 2007). Ampliar a pesquisa clínica de eficácia e segurança dos efeitos terapêuticos do xarope de guaco embasaria cientificamente o uso desse fitoterápico pela população.

A ANVISA permite que fitoterápicos de uso tradicional sejam registrados sem a necessidade de estudos clínicos que comprovem eficácia e segurança. Desta forma, o registro passa a ter como principal fonte de informação sobre os efeitos farmacológicos o conhecimento popular (BRASIL, 2014a, 2014b). Bem como o guaco, outros medicamentos fitoterápicos como castanha-da-índia (indicada para fragilidade capilar), centela asiática (indicada para insuficiência venosa nos membros inferiores), hipérico (indicado para depressão) e equinácea (indicado para infecções do trato respiratório e urinário) estão isentos da necessidade de estudos clínicos para registro. Seria interessante que ensaios clínicos com fitoterápicos de uso tradicional fossem realizados para registro. Uma vez que, desta forma, os efeitos terapêuticos e segurança do uso desses medicamentos estaria apoiado em evidências científicas. Estudos desse tipo permitem o uso de fitoterápicos de maneira mais segura e eficaz, bem como permitem estipular a posologia mais adequada para o tratamento.

Mais estudos clínicos com o xarope de guaco são necessários. Seria interessante avaliar o efeito broncodilatador após múltiplas doses, ou ainda, doses maiores de xarope de guaco. Outras finalidades terapêuticas do guaco, como a ação anti-inflamatória e a ação antiespasmódica, por exemplo, também devem ser estudadas.

Talvez a dose de xarope necessária para se obter o efeito broncodilatador seja maior do que a testada, ou talvez o tempo necessário para a ação desse medicamento no organismo seja mais longo. Outra hipótese é o efeito broncodilatador estar associado ao efeito anti-inflamatório possivelmente obtido com o uso contínuo do xarope de guaco (e não na administração isolada como realizado neste estudo), pois a redução do quadro inflamatório reduziria o inchaço nas vias

aéreas e resultaria, por consequência, numa broncodilatação. Há a possibilidade de a forma farmacêutica xarope não ser a mais adequada para exercer o efeito broncodilatador atribuído ao guaco. Ou talvez, de fato, o xarope de guaco não apresente atividade broncodilatadora em humanos. Com os resultados desse estudo, onde não foi observada atividade broncodilatadora do xarope de guaco, pretendemos estimular novas pesquisas clínicas acerca da atividade terapêutica do xarope de guaco, assim como de outros fitoterápicos, que são disponibilizados pelo SUS.

## 6. CONCLUSÃO

As análises de função pulmonar, após administração de dose única de 15 ml de xarope de guaco, indica que esse tratamento não exerce atividade broncodilatadora, dentro do período de quatro horas, em voluntários asmáticos. A ausência de atividade broncodilatadora do xarope de guaco sugere que esse pode não ser o mecanismo pelo qual o guaco funciona no tratamento de afecções do trato respiratório. Há a necessidade de novos estudos clínicos para avaliar se a ação broncodilatadora do xarope de guaco é dependente da dose, e então determinar a posologia adequada para que a ação broncodilatadora ocorra em humanos.

## REFERÊNCIAS

ALA, American Lung Association. **Learning More About Asthma**. Disponível em: <<http://www.lung.org/lung-disease/asthma/learning-more-about-asthma/>>. Acesso em: 4/4/2015.

ALVES, C. F.; ALVES, V. B. F.; ASSIS, I. P. DE; et al. Anti-inflammatory activity and possible mechanism of extract from *Mikania laevigata* in carrageenan-induced peritonitis. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 61, n. 8, p. 1097–1104, 2009.

BATEMAN, E. D.; HURD, S. S.; BARNES, P. J.; et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 1, p. 143–178, 2008.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BRASIL. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. 1<sup>a</sup> ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. **PORTARIA Nº 3.237/GM DE 24 DE DEZEMBRO DE 2007**. Aprova as normas de execução e financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde. Ministério da Saúde , 2007.

BRASIL. **Instrução Normativa n. 5 de 11 de dezembro de 2008**. Determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". DF, Brasil: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008a.

BRASIL. Seminário internacional de práticas integrativas e complementares em saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do SUS**, 2008b. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. **Diário Oficial da União**, v. 1, p. 546, 2010a. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_farmacopeia/pdf/volume1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf)>.

BRASIL. **Cadernos de Atenção Básica: doenças crônicas respiratórias**. Brasília, Ministério da Saúde, 2010b.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma. **Diário Oficial da União**, v. 230, p. 131–136, 2013.

BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 26 , DE 13 DE MAIO DE 2014. , 2014a.

BRASIL. **Instrução Normativa n.2 de 13 de maio de 2014**. Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado". Ministério da Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014b.

BTS, British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**, p. 11–75, 2014.

CHATILA, T. A. Interleukin-4 receptor signaling pathways in asthma pathogenesis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 10, n. 10, p. 493–499, 2004.

CHOI, R. J.; SHIN, E. M.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S.; KIM, Y. S. Inhibitory effects of kaurenoic acid from *Aralia continentalis* on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages. **Phytomedicine**, v. 18, n. 8–9, p. 677–682, 2011. Elsevier GmbH. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2010.11.010>>. .

CORTEZ, L. E. R.; JACOMOSSI, E.; CORTEZ, D. A. G. Levantamento de plantas medicinais usadas na medicina popular de Umuarama, PR. **Arquivo de Ciências da Saúde**, v. 3, n. 2, p. 97–104, 1999.

COUTINHO, E. S. F.; CUNHA, G. M. DA. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 2, p. 146–151, 2005.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, n. 2, p. 305–311, 2005.

FDA, Food and Drug Association. **FDA Safety Update: Asthma Medications**. Disponível em: <[www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048231.pdf](http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048231.pdf)>. Acesso em: 7/5/2015.

FREITAS, T. P.; SILVEIRA, P. C.; ROCHA, L. G.; et al. Effects of *Mikania glomerata* Spreng. and *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (Asteraceae) extracts on pulmonary inflammation and oxidative stress caused by acute coal dust exposure. **Journal of medicinal food**, v. 11, n. 4, p. 761–766, 2008.

GALVANI, F. R.; BARRENECHE, M. DE L. Levantamento das espécies vegetais utilizadas em medicina popular no município de Uruguaiana (RS). **Revista FZVA**, v. 1, n. 1, p. 1–14, 1991.

GASPARETTO, J. C. **Avaliação da biodisponibilidade dos principais metabólitos secundários do guaco a partir da forma farmacêutica xarope**, 2013. Universidade Federal do Paraná.

GASPARETTO, J. C.; CAMPOS, F. R.; BUDEL, J. M.; PONTAROLO, R. *Mikania glomerata* e *M. laevigata*: estudos agronômicos, genéticos, morfoanatômicos, químicos, farmacológicos, toxicológicos e uso nos programas de fitoterapia do Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 627–640, 2010.

GASPARETTO, J. C.; PONTAROLO, R.; FRANCISCO, T. M. G. DE; CAMPOS, F. R. *Mikania glomerata* and *M. laevigata*: Clinical and Toxicological Advances. **Toxicity and Drug Testing**. p.297–320, 2012. Rijeka: Intech.

KUMAR, V. A. K. A. N. F. J. C. A. **Robbins e Cotran Patologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier Editora LTDA., 2010.

LACY, A.; O'KENNEDY, R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. **Current pharmaceutical design**, v. 10, n. 30, p. 3797–3811, 2004.

LEITE, M. G. R.; SILVA, M. A. M. DA; LINO, C. S.; VIANA, G. S. B.; MATOS, F. J. A. Atividade broncodilatadora em *Mikania glomerata*, *Justicia pectoralis* e *Torresea cearensis*. **SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL**. p.21, 1992. Curitiba: Anais.

LIMA, K. S. DE; FERRO, V. O. Isolamento e identificação estrutural de cumarinas em extratos de *Mikania laevigata* Schultz Bip. (Compositae). **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 33, n. supl. 2, p. 58, 1997.

LIMA, N. P. ESTAQUIA SEMILENHOSA E COMPARAÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS EM *Mikania glomerata* Sprengel E *Mikania laevigata* Schultz Bip ex Baker. , 2001. Curitiba.

LIMA, N. P.; BIASI, L. A. ESTAQUIA SEMILENHOSA E COMPARAÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS EM *Mikania glomerata* SPRENGEL E *Mikania laevigata* SCHULTZ BIP EX BAKER SEMILIGNEUOS STAKING AND COMPARISON OF SECONDARY METABOLITS IN *Mikania glomerata* SPRENGEL AND *Mikania laevigata*. , 2002.

LIMA, N. P.; BIASI, L. A.; ZANETTE, F.; NAKASHIMA, T. Produção de mudas por estaquia de duas espécies de guaco. **Horticultura Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 106–109, 2003.

LUCAS, V. Estudo farmacognóstico do guaco - *Mikania glomerata* Sprengel - Composta. **Revista da Flora Medicinal**, v. 9, n. 3, p. 101–132, 1942.

MAIORANO, V. A.; MARCUSSI, S.; DAHER, M. A. F.; et al. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, p. 364–370, 2005.

MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G.; GOMES, E. C. Produção piloto do xarope de guaco *Mikania glomerata* Sprengel. **SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL**. 12th ed., p.277, 1992. Curitiba: Anais.

MOURA, R. S. DE; COSTA, S. S.; JANSEN, J. M.; et al. Bronchodilator activity of *Mikania glomerata* Sprengel on human bronchi and guinea-pig trachea. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 54, n. 2, p. 249–256, 2002.

NEVES, L. J.; SÁ, M. F. A. Contribuição ao estudo das plantas medicinais *Mikania glomerata* Spreng. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 72, n. 2, p. 42–47, 1991.

NIH, N. H. L. AND B. I. How Is Asthma Diagnosed? Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/asthma/diagnosis>>. Acesso em: 15/4/2015.

OLIVEIRA, F. DE. **Biofarmacognosia das espécies brasileiras da secção Globosae Robinson do gênero *Mikania Willdenow***, 1983. Universidade de São Paulo.

OLIVEIRA, F. DE; AKISSUE, G.; AKISSUE, M. K.; JORGE, L. I. F. Morfodiagnose

das folhas e das partes reprodutivas de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, n. 1, p. 20–34, 1986a.

OLIVEIRA, F. DE; AKISSUE, G.; AKISSUE, M. K.; JORGE, L. I. F. Morfodiagnose de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker - guaco-do-mato - estudo do Axófito. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, n. 1, p. 45–57, 1986b.

OLIVEIRA, F. DE; ALVARENGA, M. A.; AKISUE, G.; M. K. AKISUE. Isolamento e identificação de componentes químicos de *Mikania glomerata* Sprengel e de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 20, n. 2, p. 169–183, 1984.

OLIVEIRA, F. DE; OGA, S.; AKISUE, G.; M. K. AKISUE. Parâmetros físicos e químicos e efeito antiedema dos extratos fluidos de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) e do guaco do mato (*Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker). **Anais de Farmácia e Química**, v. 25, n. 1, p. 50–54, 1985.

OLIVEIRA, M. A. . DE; PARENTE, R. C. . Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, v. 3, n. 4, p. 176–180, 2010.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Asthma - Fact sheet n 307**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>>. Acesso em: 5/5/2015.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Asthma**. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/asthma/en/>>. Acesso em: 7/4/2015.

PEREIRA, C. A. DE C. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. Supl. 3, p. S1–S82, 2002. Disponível em: <[http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_suplemento.asp?id=45](http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=45)>. Acesso em: 14/4/2015.

PEREIRA, R. C.; OLIVEIRA, M. T. R.; LEMOS, C. G. S. Plantas utilizadas como medicinais no município de Campos de Goytacazes - RJ . **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 1, p. 37–40, 2005.

RADÜNZ, L. L. EFEITO DA TEMPERATURA DO AR DE SECAGEM NO TEOR E NA COMPOSIÇÃO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE GUACO (*Mikania glomerata* Sprengel) E HORTELÃ-COMUM (*Mentha x villosa* Huds). , 2004. Viçosa.

RAMANITRAHASIMBOLA, D.; RAKOTONDRAMANANA, D. A.; RASOANAIVO, P.; et al. Bronchodilator activity of *Phymatodes scolopendria* (Burm.) Ching and its bioactive constituent. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, n. 3, p. 400–407, 2005.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Sistema Respiratório. **Rang & Dale Farmacologia**. 7<sup>a</sup> ed., p.336–345, 2012. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA.

REHDER, V. L.; SARTORATTO, A.; RODRIGUES, M. V. N. Essential oils composition from leaves , inflorescences and seeds of *Mikania laevigata* Schultz Bip . ex Baker and *Mikania glomerata* Sprengel. **Planta Medica**, v. 8, n. 1, p. 116–118, 2006.

RITTER, M. R.; BAPTISTA, L. R. M.; I., N. M. Asteraceae. Gênero Mikania Willd. Seções Globosae e Thysigeriae. Flora Ilustrada do Rio Grande do Sul. **Boletim do Instituto de Biociências**, v. 50, n. 21, p. 1–90, 1992.

RITTER, M. R.; MIOTTO, S. T. S. Taxonomia de Mikania Willd. (Asteraceae) no Rio Grande do Sul, Brasil. **Hoehnea**, v. 32, n. 3, p. 309–359, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-06032005000300026&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-06032005000300026&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. .

ROSEMBLATT, M. B. History of bronchial asthma. **Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics**. 2<sup>a</sup> ed., p.5–17, 1976. Boston: Little Brown.

RUBIN, A. S.; PEREIRA, C. D. A. C.; NEDER, J. A.; FITERMAN, J.; PIZZICHINI, M. M. M. Hiperresponsividade brônquica. **J Pneumol**, v. 28, n. 3, p. 101–121, 2002.

RUPPELT, B. M.; PEREIRA, E. F. R.; GONÇALVES, L. C.; PEREIRA, N. A. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom: I. Analgesic and anti-inflammatory activities. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, v. 86, n. 2, p. 203–205, 1991.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83–89, 2007.

SANTOS, S. C. DOS; KRUEGER, C. L.; STEIL, A. A.; et al. LC characterisation of guaco medicinal extracts, Mikania laevigata and M. glomerata, and their effects on allergic pneumonitis. **Planta Medica**, v. 72, n. 8, p. 679–684, 2006.

SBPT, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. **Jornal brasileiro de pneumologia e tisiologia**, v. 38, n. suplemento 1, p. S1-46, 2012. Disponível em: <[http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM\\_ASMA/SBPT\\_DIRETRIZES\\_MANEJO\\_ASMA\\_SBPT\\_2012.pdf](http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/SBPT_DIRETRIZES_MANEJO_ASMA_SBPT_2012.pdf)>. .

SBPT, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Asma**. Disponível em: <<http://sbpt.org.br/asma-12171217/>>. Acesso em: 2/4/2015.

SBPT, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Asma**. Disponível em: <<http://sbpt.org.br/espaco-saude-respiratoria-asma/>>. Acesso em: 9/4/2015.

SILVA, R. A. D. DA. **Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil**. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1929.

SUYENAGA, E. S.; RECHE, E.; FARIAS, F. M.; et al. Antiinflammatory investigation of some species of Mikania. **Phytotherapy Research**, v. 16, n. 6, p. 519–523, 2002.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Herbarium - Compêndio de Fitoterapia**. 2<sup>a</sup> ed. Curitiba: Ed. Herbarium Laboratório Botânico, 1995.

VASCONCELOS, J. F.; TEIXEIRA, M. M.; BARBOSA-FILHO, J. M.; et al. Effects of umbelliferone in a murine model of allergic airway inflammation. **European Journal of Pharmacology**, v. 609, n. 1–3, p. 126–131, 2009. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.03.027>>.

## APÊNDICES

1. CARTAZ.....	71
2. QUESTIONÁRIO CLÍNICO-DEMOGRÁFICO.....	72
3. TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	73

## APÊNDICE 1 – CARTAZ



# ESTUDO CLÍNICO ASMA

Convidamos voluntários asmáticos a participar de um **ESTUDO CLÍNICO** para **AVALIAR A EFICÁCIA DE UM FITOTERÁPICO NO TRATAMENTO DA ASMA.**

Os voluntários deverão ser **ASMÁTICOS**, maiores de **18 anos e não fumantes.**

Para participar e tirar eventuais dúvidas, entre em contato com a pesquisadora responsável:

**Carolina Garcia**

E-mail: [carolinagieselgarcia@gmail.com](mailto:carolinagieselgarcia@gmail.com)

Fone: 3360-4095 / 9941-2319 (WhatsApp)

**Sua participação é muito importante!**

## APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO RESPIRATÓRIO

Voluntário: \_\_\_\_\_

- 1) Você tosse ou tem pigarro pela manhã?  
 Não       Sim      E hoje?       Não       Sim
- 2) Sua tosse é com catarro?  
 Não       Sim      E hoje?       Não       Sim
- 3) Junto com o catarro, vem sangue?  
 Não       Sim      E hoje?       Não       Sim
- 4) Você tem chio no peito?  
 Não       Sim      E hoje?       Não       Sim
- 5) O chiado melhora com algum remédio?  
 Não       Sim      Qual? \_\_\_\_\_
- 6) Você tem dor no peito?  
 Não       Sim      E hoje?       Não       Sim
- 7) Você tem cansaço (falta de ar)?  
 Não       Sim      E hoje?       Não       Sim  
Se sim:       Em crise       Contínuo
- 8) Se você sente cansaço (falta de ar), quando é?  
 Ao fazer atividades do dia a dia, mas não para  
 Ao fazer atividades do dia a dia e tem que parar  
 Mesmo sentado ou deitado, para se vestir, pentear ou andar devagar poucos passos
- 9) Você tem ou teve bronquite (asma, bronquite alérgica, bronquite asmática, bronquite de cigarro?)  
 Não       Sim
- 10) Você tem ou teve enfisema?  
 Não       Sim
- 11) Você tem ou teve algum outro problema de pulmão?  
 Não       Sim      Qual? \_\_\_\_\_
- 12) E na sua família, alguém tem doença pulmonar?  
 Não       Sim      Qual? \_\_\_\_\_
- 13) Você já fez alguma cirurgia no pulmão?  
 Não       Sim
- 14) Você já fez alguma cirurgia no coração?  
 Não       Sim
- 15) Você tem alguma outra doença?  
 Não       Sim      Qual? \_\_\_\_\_
- 16) Você já trabalhou em lugares com poeira por um ano ou mais?  
 Não       Sim      Em que? \_\_\_\_\_
- 17) Você está com gripe ou teve gripe nos últimos dias?  
 Não       Sim      Quando? \_\_\_\_\_
- 18) Você tomou algum remédio hoje?  
 Não       Sim      Qual? \_\_\_\_\_  
 Cite todos os remédios que você está tomando ultimamente:  
 \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 3 – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, do Centro de Estudos em Biofarmácia da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o/a Senhor(a) a participar de um estudo intitulado “**EFICÁCIA CLÍNICA DO XAROPE DE GUACO**”.

- a) O objetivo desta pesquisa é verificar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco no tratamento da asma (alívio de crises asmáticas).
- b) Para avaliar a atividade broncodilatadora do xarope de guaco, você deverá comparecer ao departamento de pneumologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná para realizar um teste chamado “espirometria”. Primeiro você deverá inspirar profundamente e expirar com o máximo de força em um equipamento chamado espirômetro. Em seguida, será dado a você xarope de guaco ou salbutamol. Você não saberá qual dos dois medicamentos estará tomando: se você for do grupo que receberá xarope de guaco, fará inalação de um placebo (substância sem atividade nenhuma). Se for do grupo do salbutamol, receberá um xarope placebo. Esse procedimento é realizado para evitar que seu comportamento seja influenciado por saber qual medicamento está tomando. Após receber os medicamentos, você deverá realizar novamente algumas vezes o procedimento de inspiração e expiração no espirômetro, até passadas 4 horas da tomada dos medicamentos. Após conclusão do teste, você poderá ir embora. Passados 3 dias, você deverá voltar para realizar todo esse procedimento mais uma vez.
- c) Você não deverá fazer uso das seguintes substâncias antes do teste:
- Bebidas contendo cafeína por no mínimo 6 horas (exemplo café, chá preto, chimarrão).
  - Agentes  $\beta$ -adrenérgicos oral ou inalados por no mínimo 12 horas (exemplo salbutamol e terbutalina);
  - Anticolinérgicos por no mínimo 24 horas (exemplo brometo de ipratrópio);
  - Teofilina e medicamentos B2 de longa duração (exemplo fenoterol e salmeterol) e por no mínimo 48 horas,
  - Antileucotrienos por no mínimo 24 horas (exemplo montelucaste e zafirlucaste)

Caso não saiba identificar o medicamento que utiliza não se preocupe, iremos lhe ajudar.

- d) Os riscos esperados com esse estudo são mínimos, mas podem acontecer. Você tomará o xarope de guaco e também o salbutamol que podem causar reações adversas. Nesse caso, o médico responsável cuidará de você, e caso necessário, os medicamentos podem ser suspensos a qualquer momento. Cabe lembrar que durante o estudo você permanecerá algumas horas no hospital e isso pode gerar desconforto ou cansaço. Para evitar isso, será oferecido a você uma estrutura adequada com alimentação e ambiente climatizado.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável \_\_\_\_\_

Orientador \_\_\_\_\_ Orientado \_\_\_\_\_

- e) O benefício esperado com essa pesquisa é a verificação ou não da eficácia do xarope de guaco no tratamento da asma. No entanto, você não será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.
- f) Para esclarecer eventuais dúvidas que o (a) senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo, o pesquisador responsável João Cleverton Gasparetto ou a pesquisadora Carolina Giesel Garcia, poderão ser contatados pessoalmente em horário comercial na Universidade Federal do Paraná, Campus Jardim Botânico, Departamento de Farmácia, situado à Rua Prefeito Lothário Meissner, 632, Curitiba, Paraná. Também é possível contatar os pesquisadores através do endereço eletrônico [jgasparetto@yahoo.com.br](mailto:jgasparetto@yahoo.com.br) ou [carolinagieselgarcia@gmail.com](mailto:carolinagieselgarcia@gmail.com); ou pelo número de telefone (41) 3360-4075.
- g) A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. Em hipótese alguma a sua desistência afetará no tratamento que recebe do hospital.
- h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas pelo grupo de pesquisa. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade.
- i) As despesas necessárias para a realização da pesquisa (por exemplo, compra dos medicamentos) não são de sua responsabilidade e o estudo é voluntário, ou seja, você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação. Você receberá vale-transporte para os dias em que deverá comparecer ao Hospital de Clínicas, alimentação durante o período de realização do teste e atestado médico, caso precise faltar ao trabalho para participar do estudo.
- j) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefício do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante de pesquisa

Curitiba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável \_\_\_\_\_

**ANEXOS**

ANEXO 1 - BULA DO MEDICAMENTOS XAROPE DE GUACO - HERBARIUM LABORATÓRIO BOTÂNICO.....	76
ANEXO 2 - BULA DO MEDICAMENTO AEROLIN® SPRAY – GSK GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA.....	79

ANEXO 1 - BULA DO MEDICAMENTOS XAROPE DE GUACO - HERBARIUM  
LABORATÓRIO BOTÂNICO

## XAROPE DE GUACO HERBARIUM

### MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

#### PARTE UTILIZADA

Folhas.

#### NOMENCLATURA POPULAR

Guaco.

#### APRESENTAÇÃO

Xarope – Extrato hidroalcoólico das folhas de *Mikania glomerata* 0,5 ml/5 ml – Frasco com 120 ml. Acompanha copo dosador.

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

#### COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml contém:

extrato hidroalcoólico de *Mikania glomerata*.....0,5 ml\*;  
veículos q.s.p.....5 ml.

(sorbato de potássio e xarope de sacarose)

\*equivalente a 0,175 mg de cumarinas.

O xarope contém 1% de álcool.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

##### PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Xarope de Guaco Herbarium é indicado como auxiliar no tratamento de afecções do trato respiratório, como tosses persistentes e tosses com expectoração.

##### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Xarope de Guaco Herbarium tem como principal componente a cumarina, à qual é atribuído o efeito de dilatação dos brônquios e de auxiliar na eliminação das secreções respiratórias, através da tosse.

##### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

• Hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por diabéticos.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

##### O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

###### Precauções e advertências

• Pacientes com problemas hepáticos podem apresentar toxicidade com o uso prolongado.

• Recomenda-se maior critério na administração de guaco em pacientes com quadros respiratórios crônicos não diagnosticados, devendo-se afastar a hipótese de tuberculose e câncer.

• **Atenção diabéticos: Este medicamento contém açúcar.**

• Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

###### Interações medicamentosas

• O guaco não deve ser empregado simultaneamente a anticoagulantes e produtos contendo *Tabebuia avellanadae* (ipê-roxo).

**Informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.  
Informe seu médico se está amamentando.  
Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

#### **ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Cuidados de conservação**

Xarope de Guaco Herbarium deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da luz e da umidade.

##### **Prazo de validade**

24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

##### **Características físicas**

Líquido de cor verde amarelada.

##### **Características organolépticas**

Cheiro (odor) característico e sabor adocicado lembrando guaco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Modo de usar**

Agitar o produto antes de usar.

##### **Posologia**

Adultos: ingerir 5 ml, via oral, três vezes ao dia, de 8 em 8 horas.

Crianças acima de 5 anos: ingerir 2,5 ml, via oral, três vezes ao dia, de 8 em 8 horas.

Crianças de 2 a 5 anos: ingerir 2,5 ml, via oral, duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas.

Em casos de afecções respiratórias agudas, recomenda-se o uso por 7 dias e, em casos crônicos, por 2 semanas.

**Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso haja esquecimento da ingestão de uma dose deste medicamento, retome a posologia prescrita sem a necessidade de suplementação.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **QUE MALES ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Este medicamento pode causar aumento da pressão arterial.

Em raros casos, pessoas hipersensíveis aos componentes do guaco podem apresentar um agravamento na dificuldade para respirar e tossir.

**Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico do aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento ao Consumidor.**

#### **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

O uso prolongado da ingestão de altas doses de extratos de guaco pode ocasionar aumento da frequência dos batimentos cardíacos, vômitos e quadros diarreicos, que desaparecem com a descontinuação da terapia.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.**

**MS: 1.1860.0039**

Farmacêutica resp.:

Gislaine B. Gutierrez  
CRF-PR nº 12423

Fabricado e Distribuído por:

**HERBARIUM LABORATÓRIO BOTÂNICO LTDA.**

Av. Santos Dumont, 1100 • Colombo - PRCNPJ 78.950.011/0001-20

**Indústria Brasileira.**

Cód. 500003859 / 00 / AR00 / 210x190mm

## ANEXO 2 - BULA DO MEDICAMENTO AEROLIN® SPRAY – GSK GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

### **Aerolin® spray**

#### **LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**

#### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Aerolin·**  
sulfato de salbutamol

#### **APRESENTAÇÃO**

**Aerolin·** spray é uma suspensão aerossol pressurizada, apresentada em frascos de alumínio com 200 doses, acompanhados ou não de aplicador plástico de polipropileno especialmente desenhado para inalação por via oral.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose de **Aerolin·** spray contém:

sulfato de salbutamol ..... 120,5 mcg (equivalentes a 100 mcg de salbutamol)

excipiente\* .....q.s.p. .... 1 dose

\* norflurano (HFA134a)

#### **II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

##### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**Aerolin®** spray é indicado para o controle e prevenção dos espasmos (contrações) dos brônquios durante as crises de asma, bronquite crônica e enfisema.

##### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O sulfato de salbutamol, substância ativa de **Aerolin®** spray, pertence a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores. O salbutamol relaxa a musculatura das paredes dos brônquios, ajudando a abrir as vias aéreas e tornando mais fácil a entrada e a saída de ar dos pulmões. Dessa forma, alivia o aperto no peito, o chiado e a tosse, permitindo que você respire com mais facilidade.

O início de ação de **Aerolin®** spray é rápido, em até 5 minutos (geralmente ocorre em 3 minutos ou menos).

A duração de ação é de 4 a 6 horas, na maioria dos pacientes.

##### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O uso de **Aerolin®** spray é contraindicado para pacientes que apresentam alergia ao salbutamol ou a qualquer outro componente do medicamento.

##### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Sua resposta ao tratamento da asma deve ser monitorada pelo seu médico através da realização de exames para avaliar a sua função pulmonar.

Como podem ocorrer reações adversas causadas por doses elevadas, não aumente a dose nem a frequência de administração de **Aerolin®** spray, mesmo que o alívio usual não ocorra ou a duração de ação diminua, a menos que a mudança tenha sido recomendada pelo seu médico. Procure-o caso isso ocorra.

O aumento do uso de **Aerolin®** spray para melhora dos sintomas indica que o controle da asma se deteriorou. Nesse caso, fale com o seu médico, que deve considerar a terapia com corticosteroides.

Procure orientação médica caso uma dose antes eficaz de **Aerolin®** spray não produza o alívio esperado por pelo menos 3 horas.

**Aerolin®** spray pode reduzir os níveis sanguíneos de potássio.

Se você sofre de hipertireoidismo, informe seu médico, pois deverá fazer uso de **Aerolin®** spray com cautela.

Se você utiliza xantinas, corticosteroides, diuréticos ou sofre de hipóxia (má oxigenação do sangue), informe seu médico. Nessas situações recomenda-se monitorar os níveis de potássio.

**Aerolin®** não é contraindicado em pacientes em tratamento como inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

O médico deve verificar a sua técnica de inalação de **Aerolin®** spray para que a saída do aerossol esteja sincronizada com a sua inspiração e, dessa forma, obter a liberação perfeita do medicamento nos pulmões. Assim como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, manifestado como aumento súbito da sibilância. Nesse caso, deve-se utilizar, de forma imediata, outra apresentação do produto ou outro broncodilatador inalatório de ação rápida. A terapia com **Aerolin®** spray deve ser descontinuada imediatamente, seu médico deve reavaliar o seu quadro e, se necessário, instituir outra terapia.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Idosos: no tratamento de pacientes idosos deve-se seguir as mesmas orientações dadas para o tratamento de adultos.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Nenhum efeito sobre essas atividades foi reportado.

#### **Fertilidade**

Não há informações sobre os efeitos do salbutamol na fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em animais.

#### **Gravidez**

A administração de medicamentos durante a gravidez somente deve ser feita se o benefício para a mãe for maior do que qualquer risco para o feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

Como o salbutamol é provavelmente secretado no leite materno, não se recomenda o uso de **Aerolin®** spray em mulheres que estejam amamentado.

Este produto contém salbutamol, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

**Este medicamento pode causar doping.**

#### **Interações medicamentosas**

**Aerolin®** spray não deve ser utilizado com medicamentos beta-bloqueadores não seletivos, como o propranolol.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Cuidados de armazenamento**

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura entre 15°C e 30°C, protegido da luz solar direta e do congelamento. Como ocorre com a maioria dos produtos apresentados na forma de aerossol, o efeito terapêutico deste medicamento poderá ser prejudicado se o frasco ficar sob baixas temperaturas. O frasco não deve ser quebrado, perfurado ou queimado nem mesmo quando aparentemente vazio.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

**Aerolin®** spray é um líquido incolor, altamente volátil (evapora-se rapidamente).

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Modo de uso**

**Aerolin®** spray deve ser administrado apenas através de inalação por via oral.

Antes de usar **Aerolin®** spray, leia atentamente as instruções abaixo.

#### **Teste o inalador**

Antes de usá-lo pela primeira vez ou caso você não use o inalador por 5 dias ou mais, remova o protetor do bocal apertando delicadamente suas laterais. Agite bem o inalador e aperte o spray, liberando 2 jatos para o ar (ou para o ambiente), para certificar-se de que funciona.

#### **Como usar o inalador**

1. Remova a tampa do bocal apertando as laterais e verifique se o interior e o exterior do bocal estão limpos. Agite bem o inalador.
2. Segure o inalador na posição vertical entre o dedo indicador e o polegar (o polegar deve ficar na base,

abaixo do bocal). Expire (solte o ar pela boca) lentamente até expelir todo o ar dos pulmões.

3. Coloque o bocal do inalador entre os lábios (ou no espaçador, conforme orientação do seu médico), apertando-os bem, mas sem morder. Logo em seguida, comece a inspirar (puxar o ar) pela boca e pressione firmemente o inalador entre o indicador e o polegar para liberar um jato, inspirando regular e profundamente.

4. Enquanto prende a respiração, tire o inalador da boca. Continue prendendo a respiração por tanto tempo quanto for confortável para você (em geral, 10 segundos são suficientes).

Para liberar o segundo jato, mantenha o inalador na posição vertical e espere cerca de meio minuto antes de repetir os passos 2 a 4.

Recoloque a tampa do bocal empurrando-a firmemente e prendendo-a na posição correta.

### **IMPORTANTE**

Não apresse os passos 3 e 4. É importante que você comece a inspirar o mais lentamente possível antes de acionar o inalador. Pratique em frente ao espelho nas primeiras vezes. Se perceber uma espécie de “névoa” sair do topo do inalador ou dos cantos da sua boca, você deverá começar novamente a partir do passo 2.

Se o médico der instruções diferentes de utilização do inalador (como o uso de espaçadores), siga-as cuidadosamente.

Comunique ao médico qualquer dificuldade que você tiver.

### **Crianças**

Crianças pequenas podem precisar da ajuda de um adulto para operar o inalador. Incentive a criança a expirar (soltar o ar) e acione o inalador logo que ela começar a inspirar (puxar o ar). Pratique a técnica junto com a criança para que ela entenda o que deve fazer. Crianças maiores ou pessoas mais fracas devem segurar o inalador com ambas as mãos. Nesse caso, coloque os dois indicadores no topo do inalador e ambos os polegares na base, abaixo do bocal. Bebês e crianças podem beneficiar-se do uso de um espaçador com **Aerolin®** spray.

### **Instruções de limpeza**

Lave o inalador pelo menos uma vez por semana. Se o inalador não funcionar adequadamente, siga as instruções de limpeza apresentadas abaixo.

1. Retire o frasco de alumínio do recipiente plástico e remova a tampa do bocal.
2. Enxágue com bastante água corrente morna. Se notar acúmulo de medicamento em redor do bocal, não tente desobstruir com objetos pontiagudos (como um alfinete). Você pode adicionar detergente neutro à água. Em seguida, enxágue bem com água limpa antes de secar. Não ponha o frasco de alumínio na água.
3. Seque o interior e o exterior do recipiente plástico.
4. Recoloque o frasco de alumínio e a tampa do bocal.

### **Posologia**

A ação do salbutamol dura de 4 a 6 horas para a maioria dos pacientes.

#### **Alívio do broncoespasmo agudo ou de crises de asma:**

Adultos: 100 ou 200 mcg (1 ou 2 doses).

Crianças: 100 mcg (1 dose), que podem ser aumentados para 200 mcg (2 doses) se necessário.

#### **Prevenção do broncoespasmo provocado por exercícios físicos ou alergia:**

Adultos: 200 mcg (2 doses) antes do exercício ou da exposição inevitável ao alérgeno (causador de alergia).

Crianças: 100 mcg (1 dose) antes do exercício ou da exposição inevitável ao alérgeno (causador de alergia), que podem ser aumentados para 200 mcg (2 doses) se necessário.

#### **Terapia crônica (ver o item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)**

Adultos: até 200 mcg (2 doses) quatro vezes ao dia.

Crianças: até 200 mcg (2 doses) quatro vezes ao dia.

O uso de **Aerolin®** Spray não deve exceder quatro vezes ao dia.

A necessidade do uso de qualquer terapia suplementar ou do aumento súbito de dose indica agravamento da asma.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de inalar uma dose, não se preocupe. Inale a dose seguinte quando devida, ou antes, se você estiver ofegante. Seu médico deve ter aconselhado-o a utilizar seu inalador regularmente todos os dias ou somente quando você estiver ofegante ou com falta de ar. Não tome doses duplas, a menos que o seu médico tenha recomendado.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tremor; dor de cabeça; taquicardia (aumento da frequência dos batimentos do coração).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): palpitações no coração; irritação na boca e na garganta; câimbras musculares.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição dos níveis de potássio do sangue; aumento do fluxo sanguíneo em determinadas regiões.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Hipersensibilidade - reações alérgicas caracterizadas por vermelhidão, coceira, inchaço, falta de ar, podendo ocorrer diminuição da pressão sanguínea e desmaio; arritmias cardíacas (alterações do ritmo normal dos batimentos do coração); hiperatividade; broncoespasmo paradoxal.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA VEZ SÓ?**

Se acidentalmente você usar mais doses do que as recomendadas, perceberá que seu coração fica mais acelerado que o normal e você poderá se sentir tonto. Poderá também ter dor de cabeça. Esses efeitos normalmente passam em poucas horas, mas não deixe de informar seu médico o mais rápido possível.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0226

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A.

Avda. de Extremadura, 3. 09400 – Aranda de Duero – Burgos - Espanha

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Aerolin\_aer\_GDS24\_IPI08\_L0418Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2014