



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

ELISETE MENDES CARVALHO

XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA
PERSISTENTE LEVE

FORTALEZA

2009

ELISETE MENDES CARVALHO

XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA
PERSISTENTE LEVE

Tese submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Co-Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

FORTALEZA

2009

C322a

Carvalho, Elisete Mendes

Xarope de cumaru como terapia complementar na asma persistente leve./ Elisete Mendes Carvalho. – Fortaleza, 2009.
XX: il.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce, 2009.

1. Asma. 2. Plantas de tratamento. 3. Medicamentos fitoterápicos. 4. Qualidade de vida. I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (Orient.) II. Título.

CDD T615.323322

ELISETE MENDES CARVALHO

**XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA
PERSISTENTE LEVE**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia

Aprovada em: 20 / maio/ 2009

BANCA EXAMINADORA

Profª Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho (Co-orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profª. Dra Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

Profª Dra. Helena Serra Azul Monteiro
Universidade Federal do Ceará - UFC

Dedico esse trabalho aos meus pais, sempre presentes em minha vida e a quem devo minha formação e eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela presença tão constante em minha vida representando sempre uma fonte de discernimento, perseverança e fé.

Aos meus pais, pelo constante apoio e incentivo fundamentais para a minha formação e conquista de mais uma etapa em minha vida.

As minhas irmãs, **Eliene e Eliane**, pela cumplicidade, compreensão e inestimável apoio ao longo de todos esses anos.

Aos meus sobrinhos queridos, **Eduardo, Mateus e Renato**, pelo carinho, companheirismo e disponibilidade sempre tão presentes.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, pela amizade, disponibilidade, apoio e maturidade científica fundamentais para o planejamento, desenvolvimento e execução deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes** pelo incentivo, amizade e inestimável apoio prestado.

Ao **Prof. Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra** e ao **Dr. Plínio Câmara**, pela atenção, colaboração e oportunas considerações ao longo da realização dessa pesquisa.

Ao **Dr. Vagnaldo Fechine** pela sua atenção peculiar, apoio e valiosa contribuição científica na realização dessa pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Daniel Dusser, Chefe do Serviço de Pneumologia do Groupe Hospitalier Cochin, Université René Descartes- Paris V**, pela acolhida em seu grupo e pela contribuição científica.

Aos colegas do Hospital Necker D'enfants Malades e ao Groupe Hospitalier Cochin de Paris, em especial às Fisioterapeutas **Maria Vera Cruz, Jacqueline Gerônimo e Sandra Assunção** pela acolhida, companheirismo e amizade.

Aos **amigos da Maison Du Brésil**, pela solidariedade, companheirismo, cumplicidade e, acima de tudo, por terem tornado tão agradável e inesquecível a minha estadia em Paris.

À **Direção do Hospital Universitário Walter Cantídio e do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes** por viabilizarem a realização dessa pesquisa.

À Diretoria Geral, a Coordenação de Apoio Técnico e as colegas que compõem o Grupo de Apoio Técnico da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, **em especial a Dra. Zenilda Vieira Bruno e Ivani Queiroz** pelo apoio e incentivo à qualificação profissional.

Aos funcionários da Unidade de Farmacologia Clínica, **Malu Amaral, Flávio Gonçalves, Sr. Francisco e Sr. Dantas, Paulo Sérgio, D. Bia**. Em especial, às secretárias, **Fábia Beserra, Teresa Rocha e Flávia** pelo acolhimento, presteza e agradável convivência firmados ao longo desses anos.

As funcionárias da Farmácia do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, **Zilmar, Conceição e Alba**, e à secretaria do ambulatório de Pneumologia do HUWC, **Maria da Paz** pela valiosa e indescritível ajuda no recrutamento dos pacientes.

Aos colegas pós-graduandos **Ismênia, Gilmara, Joelma, Ana Paula, Dayse, Luciana, Demétrius, Arnaldo, Ana Leite, Aline Kércia e Gilmara Santana** pela disponibilidade, encorajamento e valiosa contribuição para a realização dessa pesquisa.

Aos funcionários das secretárias do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e do Programa de Pós-Graduação, em especial a secretária **Aurea Rhanes** pela atenção e apoio prestados.

Ao estudante de Iniciação Científica, **João Paulo** e ao **Jauber**, funcionário da UNIFAC, pela colaboração na realização desta pesquisa

Aos **Pacientes** que de forma tão amável e compreensiva participaram voluntariamente do estudo.

A **todos os Professores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFC**, pelo enriquecimento em nossa formação científica.

As Instituições: **Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) e Instituto Dr. José Frota**, pelo incentivo a qualificação profissional e pelo apoio concedido para a realização dessa pesquisa.

Aos **meus queridos e estimados amigos**, distantes ou não, mas que se fazem presentes de forma especial e singular, através da solidariedade compreensão, companheirismo, e acima de tudo, por compartilharem comigo tantos momentos importantes para o meu crescimento pessoal e profissional tornando mais harmoniosa e gratificante a conquista de mais uma etapa em minha vida.

Aos **colegas de trabalho** das instituições onde desenvolvo minhas atividades profissionais: Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Instituto Dr. José Frota e Universidade de Fortaleza, pela compreensão, apoio e solidariedade prestados ao longo desses anos.

Aos **meus alunos e ex- alunos** do curso de Fisioterapia, a quem costumo chamar carinhosamente de “pimpolhos,” pela compreensão, agradável convivência e principalmente por tornarem cada dia mais fascinante e enriquecedor o exercício da docência

À Pro-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará, em especial ao **Professor Belmino** e ao **Dr. Henry Campos** pelo empenho e incentivo a qualificação profissional junto ao Programa de Doutorado com Estágio no Exterior (PDEE).

À **Norma de Carvalho Linhares**, Diretora da Biblioteca de Ciências da Saúde, pela atenção, disponibilidade e orientação na normatização formal deste trabalho.

Aos **membros da banca examinadora**, por aceitarem gentilmente a participação e pelas valiosas contribuições científicas.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, ao **Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq)**, à **FINEP**, ao **DECIT-MS** e ao **Instituto Claude Bernard (InCB)** pelo apoio financeiro concedido.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, os meus mais sinceros agradecimentos.

“Aprender é a única coisa de que a mente
nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se
arrepende”

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA PERSISTENTE LEVE. Elisete Mendes Carvalho. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção de Doutor em Farmacologia. Fortaleza, 2009.

A *Amburana cearensis* é uma planta nativa do sertão nordestino, popularmente conhecida como imburana de cerejeira e cumaru, utilizada empiricamente nas afecções do trato respiratório. O presente estudo duplo-cego, randomizado, paralelo e controlado por placebo, teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica do xarope de Cumaru como terapia complementar em asmáticos sob tratamento regular com corticóide inalatório associado ao broncodilatador nas crises. Os pacientes foram incluídos no estudo com base na história clínica, exame físico e laboratorial foram randomizados em Grupo teste, que recebeu o Xarope de Cumaru e Grupo Placebo, que recebeu o placebo sendo ambos os grupos compostos por 21 pacientes, que ingeriram o xarope na dose de 15 mL três vezes ao dia durante um período de 15 dias consecutivos. O estudo teve como desfecho primário a mudança na qualidade de vida avaliada através do questionário de qualidade de vida em asma com atividades padronizadas - AQLQ(S) distribuídos em quatro domínios: sintomas, limitação das atividades, estímulo ambiental e função emocional e como desfechos secundários a avaliação das provas de função pulmonar e a segurança da formulação sob investigação mediante exames laboratoriais no período pré-tratamento e no primeiro dia após a finalização do tratamento de 15 dias com o Xarope. Todos os pacientes eram procedentes da cidade de Fortaleza, com 96% pertencentes ao sexo feminino. O grau de escolaridade mínimo foi o ensino fundamental completo representado por 94,3% da amostra. A fase pré-estudo não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao gênero, IMC, VEF₁, PFE, uso de medicação resgate, escore total da qualidade de vida mensurado pelo AQLQ (S) e presença de comorbidade ($p > 0,05$), entretanto observou-se diferença estatisticamente significativa quanto à média de idade, onde o grupo Cumaru ($46,619 \pm 10,351$) apresentou resultado significativamente maior que o grupo Placebo ($37,238 \pm 10,319$). A melhora na qualidade de vida foi estatisticamente significativa no grupo Cumaru quando comparada ao grupo Placebo tanto no aspecto global como para o domínio sintomas, limitação das atividades, estímulo ambiental e função emocional mensurados pelo AQLQ(S) ($p < 0,05$). No grupo Cumaru a proporção de pacientes com melhora global da qualidade de vida foi significativamente maior (61,90%) que a verificada no grupo placebo (9,52%), com risco relativo de 6,500. A CVF, VEF₁; Relação VEF₁/ CVF e FEF_{25-75%} da CVF não sofreram modificações significativas nos dois grupos estudados ($p > 0,05$) em nenhuma das etapas estudadas. A análise hematológica e bioquímica dos pacientes em ambos os grupos não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os mesmos em nenhuma das fases estudadas. O xarope de Cumaru foi bem tolerado pelos pacientes e os efeitos adversos observados foram equivalentes aos do grupo placebo. Conclui-se que a administração do xarope de Cumaru, na dose 45mL/dia por 15 dias, como terapia complementar proporcionou melhora significativa da qualidade de vida, sem causar toxicidade sistêmica embora não tenha modificado os parâmetros espirométricos representando uma alternativa segura para o tratamento da asma.

Palavras-chave: Ensaio clínico, Cumaru, *Amburana cearensis*, Plantas de tratamento, Asma, Medicamentos fitoterápicos, Qualidade de vida, Teste de Função Pulmonar

ABSTRACT

CUMARU SYRUP AS COMPLEMENTARY THERAPY IN MILD ASTHMA. Elisete Mendes Carvalho Supervisor: Professor Maria Elisabete Amaral de Moraes. Thesis presented for the title of Doctor in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará. Fortaleza, 2009.

Amburana cearensis is a medicinal plant common to the Brazilian Northeastern and empirically used as bronchodilatador in respiratory tract diseases including asthma. A clinical trial double blind, placebo-controlled, randomized, parallel analyzed in the Unit of Clinical Pharmacology, Ceara, Brazil, the therapeutic efficacy of Cumaru syrup as complementary therapy in patients with mild asthma on regular treatment with inhaled corticosteroids. The study had three phases, pre, treatment and post treatment. The patients were included in the study based on clinical history, physical examination and laboratory test and were randomized into group that received Cumaru syrup and the placebo group who received the placebo and both groups consisting of 21 patients who ingested the syrup in the dose 15 mL three times daily for a period of 15 consecutive days. The study had as primary outcome the change in quality of life assessed by questionnaire of quality of life in asthma - with standardized activities - AQLQ (S) distributed in four areas: symptoms, activity limitation, emotional function and environmental stimuli and secondary outcome evaluation made by pulmonary function tests and safety of the formulation under investigation by laboratory tests in the pre-treatment and the first day after completion of treatment for 15 days with the syrup. All patients were from the city of Fortaleza, with 96% belonging to the female and The level of education was the least complete basic education represented 54% of the sample. The pre-study showed no statistically significant differences between groups regarding gender, IMC, FEV₁, PEF, use of rescue medication, overall quality score measured by the AQLQ(S) and the presence of hypertension ($p > 0.05$), however there was statistically significant difference in mean age, where the placebo group showed significantly lower results ($37,238 \pm 10,319$) than the group Cumaru ($46,619 \pm 10,351$). The improvement in quality of life was statistically significant in group Cumaru when compared to the placebo group both in terms of global and for each domain: symptoms, activity limitation, environmental exposure and emotional function measured by the AQLQ(S) ($p < 0.05$). Cumaru group in the proportion of patients with global improvement of quality of life was significantly higher (61.90%) that seen in the placebo group (9.52%), with relative risk of 6500. The FVC, FEV₁, for FEV₁ / FVC and FEF 25-75% of FVC did not suffer significant changes in both groups ($p > 0.05$) in any of the stages studied. The Cumaru syrup was well tolerated by patients and adverse events did not show any clinical relevance. The haematological and biochemical analysis of patients in both groups showed no statistically significant differences between them in any of the stages studied. Cumaru syrup was well tolerated by patients and adverse effects observed were equivalent to those in the placebo group. It is concluded that the administration of 45mL/day of Cumaru syrup during 15 days as complementary therapy provided significant improvement in quality of life, without causing systemic toxicity but has not modified the spirometric parameters representing a safe alternative for the treatment of asthma.

Keywords: Clinical essays, Cumaru, *Amburana cearensis*, Asthma, Herbal medicines, Quality of life, Pulmonary function tests

LISTA DE TABELAS

1. Características basais dos pacientes estudados, obtidas na fase de pré-estudo. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Placebo e Cumaru em relação à idade, IMC, VEF₁, PFE e escore global do AQLQ(S) sendo expressos por média \pm desvio padrão, enquanto a análise das variáveis gênero, uso de medicação resgate e presença de HAS foi realizada pelo teste exato de Fisher e expressos como proporção 75
2. Caracterização sócio-demográfica dos pacientes participantes do ensaio clínico de avaliação da eficácia terapêutica do Xarope de Cumaru como Terapia Complementar na Asma 77
3. Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio sintomas do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento) 79
4. Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio sintomas do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento) 81
5. Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio limitação de atividades do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento) 83
6. Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento) 85

7.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do escore global de qualidade de vida, conforme o AQLQ(S), referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	87
8.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) da capacidade vital forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós- tratamento)	88
9.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-estudo)	90
10.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	91
11.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) da razão VEF_1/CVF (índice de Tiffeneau) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	92
12.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	94

13.	Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré e pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do pico de fluxo expiratório (PFE), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	95
14.	Valores da média e desvio padrão da Pressão arterial sistólica (PAS) referentes às medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	96
15.	Valores da média e desvio padrão da Pressão arterial diastólica (PAD) referentes às medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	98
16.	Valores da média e desvio padrão da Pressão arterial média (PAM) referentes às medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	99
17.	Valores da média \pm desvio padrão (DP) da análise hematológica às medições efetuadas em 21 pacientes do grupo Placebo e 18 pacientes do grupo Cumaru em cada fase (pré e pós-tratamento)	101
16.	Valores da média \pm desvio padrão (DP) da análise bioquímica referente às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento)	102
19.	Ocorrência de algum evento adverso entre os pacientes dos grupos Placebo e Cumaru. Dados analisados pelo teste exato de Fisher	103

LISTA DE FIGURAS

1.	Características do Cumaru	46
2.	Produto Teste (Cumaru)	58
3.	Produto Placebo	58
4.	Acompanhamento dos pacientes durante o ensaio clínico	62
5.	Organograma representando o acompanhamento dos pacientes, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.	73
6.	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio sintomas do AQLQ(S).....	78
7.	Variação dos escores do domínio sintomas do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento.....	79
8.	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ(S).	80
9.	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ(S).	81
10.	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio função emocional do AQLQ(S).....	82
11.	Variação dos escores do domínio função emocional do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento.....	83
12.	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio estímulo ambiental do AQLQ(S).....	84
13.	Variação dos escores do domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento.....	85

14.	Avaliação global da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o instrumento AQLQ(S).	86
15.	Variação do escore global de qualidade de vida, medido pelo AQLQ(S), verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento.....	87
16.	Avaliação da eficácia global do xarope de Cumaru <i>versus</i> placebo no tratamento da asma, conforme a ocorrência de melhora global da função respiratória.....	88
17.	Capacidade vital forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, mensurada nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento.....	89
18.	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF ₁), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento.....	91
19.	Razão VEF ₁ /CVF (índice de Tiffeneau), expressa em termos percentuais, verificada nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento.....	92
20	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF _{25-75%}), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento.....	93
21.	Pico de fluxo expiratório (PFE), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento.....	94
22.	Pressão arterial sistólica (PAS) mensurada no pré e pós-tratamento nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru.....	95
23.	Pressão arterial diastólica (PAD) mensurada no pré e pós-tratamento nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru.....	96
24.	Pressão arterial média (PAM) mensurada no pré e pós-tratamento nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru.....	97

LISTA DE QUADROS

1.	Exames vinculados ao processo de seleção	54
2.	Especificações das formulações do produto teste (Cumaru) e do placebo empregados no ensaio clínico	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
±	Mais ou Menos
β-HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana Beta
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
5-HT	5-hidroxitriptamina
μm	Micrometro
μL	Microlitro
γGT	Gama Glutamil Transferase
°C	Grau Celsius
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQLQ	<i>The asthma Quality of Life Questionary</i>
Bpm	Batimentos por minuto
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
CRF	Formulário para Relato de Caso
CV	Coeficiente de Variação
CVF	Capacidade Vital Forçada
DP	Desvio Padrão
EA	Evento Adverso
FEF _{25-75%} CVF	Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF
G	Grama
GINA	Global Strategy for Asthma Management and Prevention
g/dL	Grama por Decilitro
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
HM	Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kgf	Kilograma Força
g/dL	Miligrama por Decilitro

g/kg	Miligrama por Kilograma
L	Litro
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MG	Miligrama
Min	Minuto
mL	Mililitro
mL/kg	Miligrama por Mililitro
Mm	Milímetro
mm ³	Milímetro Cúbico
mmHg	Milímetro de Mercúrio
mmol/dL	Milimol por Decilitro
mmol/mL	Milimol por Mililitro
MS	Ministério da Saúde
Nm	Nanômetro
Nº	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEF	Pico de Fluxo Expiratório
pH	Potencial hidrogenionte
PNCA	Programa Nacional de Controle da Asma
SBT	Sociedade Britânica de Tórax
TGO	Glutamato Oxaloacetato Transaminase
TGP	Glutamato Piruvato Transaminase
TP	Tempo de Protrombina
TPTA	Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada
U/L	Unidade por Litro
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VEF ₁ / CVF	Índice de Tiffeneau

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	Fitoterápicos	22
1.2	Asma	22
1.2.1	Definição	27
1.2.2	Epidemiologia.	27
1.2.3	Fisiopatologia.....	28
1.2.4	Fatores de risco.....	30
1.2.5	Diagnóstico	32
1.2.6	Classificação da gravidade	34
1.3	Tratamento farmacológico	35
1.3.1	Medicamentos mais utilizados	35
1.3.2	Broncodilatadores B ₂ -Agonistas	35
1.3.3	Anticolinérgicos.....	36
1.3.4	Xantinas	36
1.3.5	Corticosteróides.....	37
1.3.6	Cromonas	37
1.3.7	Antagonistas dos leucotrienos	38
1.3.8	Anti-IgE	38
1.3.9	Compostos antialérgicos orais	39
1.3.10	Tratamento de manutenção	39
1.4	Medicina complementar e alternativa (CAM)	40
1.5	Qualidade de vida na asma	41
1.6	Cumaru	42
1.7	Relevância e justificativa	46
2	OBJETIVOS	50
2.1	Objetivo geral	50
2.2	Objetivos específicos	50
3	PROTOCOLO DE ESTUDO	52
3.1	Tipo de estudo	52
3.2	Local da pesquisa	52
3.3	Pacientes da pesquisa	52

3.4	Seleção dos pacientes	53
3.4.1	Critérios de inclusão	55
3.4.2	Critérios de exclusão	55
3.4.3	Critérios de retirada	57
3.5	Fitoterápico em Estudo	57
3.6	Delineamento do Estudo	59
3.6.1	Pré-tratamento (1ª Visita –UNIFAC)	59
3.6.2	Randomização (2ª Visita –UNIFAC)	60
3.6.3	Avaliação do tratamento (3ª Visita –UNIFAC)	61
3.7	Posologia	63
3.8	Avaliação e segurança das formulações testadas	65
3.8.1	Avaliação clínica e laboratorial	65
3.8.2	Exames adversos	66
3.9	Restrições durante o estudo	68
3.10	Métodos estatísticos	68
3.11	Aspectos éticos	69
4	Determinação do poder do estudo	72
4.1	Avaliação da Qualidade de Vida Conforme o AQLQ(S)	72
4.2	Determinação do poder do estudo	72
4.3	Avaliação da qualidade de vida conforme o AQLQ(S)	72
4.3.1	Domínio sintomas	78
4.3.2	Domínio limitação das atividades	78
4.3.3	Domínio função emocional	80
4.3.4	Domínio estímulo ambiental	82
4.3.5	Avaliação global da qualidade de vida	84
4.4	Avaliação da função pulmonar conforme parâmetros espirometricos	89
4.5	Avaliação da pressão arterial	96
4.5.1	Pressão arterial sistólica (PAS)	96
4.5.2	Pressão arterial diastólica (PAD)	97
4.5.3	Pressão arterial média (PAM)	98
4.6	Exame cardiológico	99
4.7	Avaliação da segurança	99

4.7.1	Exames laboratoriais	99
4.7.2	Eventos adversos	102
5	DISCUSSÃO	104
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	120
7	CONCLUSÃO	123
	REFERÊNCIAS	125
	APÊNDICES	143
	ANEXOS	176

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fitoterápicos

A utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para a prevenção e recuperação da saúde aliadas a um processo de experimentação empírica é uma prática generalizada que vem se sedimentando ao longo do tempo e resulta do acúmulo secular de conhecimentos sobre a ação dos vegetais por diversos grupos étnicos. Em maio de 1978, através de uma resolução de sua XXXI Assembléia Geral, a Organização Mundial de Saúde - OMS, órgão das Nações Unidas, determinou o início de um programa mundial com o fim de avaliar e utilizar estes métodos.

Nos últimos anos, observa-se o interesse crescente no uso de terapias complementares e produtos naturais, sobretudo nos vegetais, como recurso terapêutico. Tal interesse tem sido atribuído a diversos fatores, entre eles: a decepção com os resultados obtidos mediante o emprego de medicamentos tradicionais (por exemplo, efeitos colaterais, dificuldade de cura, etc.), efeitos indesejáveis e prejuízos causados pelo uso abusivo e ou inadequado de medicamentos sintéticos, a dificuldade de acesso aos medicamentos, à medicina institucionalizada pela grande maioria da população bem como o crescimento da conscientização ecológica e a crença popular de que o produto natural é isento de malefícios (RATTES, 2001).

Atualmente cerca de 25% dos medicamentos prescritos mundialmente são de origem vegetal, com 121 substâncias ativas sendo utilizadas na terapêutica (HAMBURGUER; HOSTETTMAN, 1991). Entre os 252 fármacos básicos ou essenciais selecionados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 11% são de origem exclusivamente vegetal e uma parcela significativa é preenchida por medicamentos sintéticos, obtidos a partir de precursores naturais.

O Brasil tem uma das mais ricas biodiversidades do planeta, com milhares de espécies em sua flora e fauna e possivelmente a utilização das plantas nativas começou desde que os primeiros habitantes chegaram ao Brasil, há cerca de 2 mil anos, dando origem aos “paleoíndios” amazônicos, dos quais derivaram as principais tribos indígenas do país. Entretanto, das mais de cem mil espécies

existentes no Brasil, menos de 1% tiveram suas propriedades avaliadas cientificamente para determinar uma possível ação medicinal.

Por definição, fitoterápico é um medicamento obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (PHILLIPSON, 1994; ROBBERS; SPEEDIE; TYLER, 1996). Os fitoterápicos tem sido utilizados pela humanidade muito antes de avaliações experimentais clínicas e caracterizam-se pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (FARMACOPÉIA..., 1996; TYLER; BRADY; ROBERS, 1998).

Todo fitoterápico tem seu princípio ativo ou princípios ativos. O princípio ativo é uma substância ou grupo de substâncias, quimicamente caracterizada(s), cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2000). Postula-se que o fato dos fitoterápicos serem constituídos por uma mistura oferece vantagem terapêutica, visto que os constituintes desconhecidos podem combinar entre si e com aqueles já isolados de forma aditiva ou sinérgica resultando em maior eficácia do que aquela apresentada pelo componente conhecido puro (BRASIL, 2008).

Todo medicamento fitoterápico deverá ter comprovado cientificamente, a sua eficácia, segurança e qualidade, junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares (MARQUES, 2000). O medicamento fitoterápico similar é aquele que contém as mesmas matérias-primas vegetais, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, utilizando a mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica de um medicamento fitoterápico considerado como referência (CALIXTO, 2000).

O medicamento fitoterápico tradicional é aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações tecnocientíficas ou publicações indexadas (ELISABETSKY, 1987).

A garantia da qualidade de um fitomedicamento constitui a primeira etapa antes de se testá-lo em seres humanos. Deve-se padronizar a preparação e identificar marcadores para assegurar que se trata da mesma substância que está sendo testada. Nesta etapa são exigidas informações gerais da droga vegetal desde sua descrição botânica, parte da planta empregada, testes de identificação, pureza, presença de contaminantes e análise qualitativa e quantitativa do(s) princípio(s) ativo(s) (MORAES *et al.*, 2004).

A OMS inclui a Fitoterapia em seus programas de saúde e estabelece normas para a validação de medicamentos de origem vegetal em países em desenvolvimento (OMS, 1991; WHO, 1993), preconizando que sejam exigidas provas de eficácia, segurança e qualidade dos fitoterápicos.

No Brasil, o principal órgão responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia do Ministério da Saúde. Uma das ações realizadas pela Anvisa para garantir a segurança da saúde da população é o registro de medicamentos, etapa na qual os mesmos são avaliados quanto a sua segurança, eficácia e qualidade antes de serem expostos à venda para utilização pela população. A regulamentação em vigor para o registro de medicamentos fitoterápicos é a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004, que determina os aspectos essenciais ao registro, como identificação botânica das espécies vegetais utilizadas, padrão de qualidade e identidade e provas de eficácia e segurança que validem as indicações terapêuticas propostas (BRASIL, 2004).

Tal preocupação dos órgãos regulatórios com a normatização dos medicamentos fitoterápicos propicia a avaliação de quesitos importantes, como o controle de qualidade do produto, além de estudos de eficácia e segurança desses medicamentos (NISHIOKA, 2006).

Em recente pesquisa realizada pela ANVISA que teve como objetivo traçar um perfil dos medicamentos fitoterápicos registrado no país e as respectivas espécies vegetais que lhe deram origem, ficou demonstrado que, da totalidade de espécies vegetais registradas, menos de 30 % são nativas da América do Sul. Tal fato comprova a necessidade de maiores investimentos para a realização de estudos que avaliem a avaliação da eficácia e segurança de plantas medicinais e fitoterápicos que as contemplam com enfoque na biodiversidade local (CARVALHO *et al.*, 2008).

De acordo com as normas vigentes, além da realização do controle de qualidade “*in vitro*”, a eficácia e segurança terapêutica de um fitoterápico devem ser determinadas mediante estudos pré-clínicos e clínicos. Tais medidas visam evitar ou mesmo minimizar o risco de surgirem efeitos adversos graves ou fatais após a liberação do produto para a comercialização. Portanto, os ensaios clínicos controlados, randomizados e duplos-cegos, conduzidos com medicamentos fitoterápicos trazem novos conhecimentos e são fontes de informações atualizadas, fidedignas e com padrões metodológicos que podem reduzir os riscos e as incertezas acerca do produto sob investigação (SIMÕES *et al.*, 1998). Recomenda-se que, no caso de fitoterápicos tradicionais, o ensaio clínico seja conduzido de forma a comparar seu efeito com uma terapêutica já estabelecida e reconhecida como eficaz no tratamento da doença avaliada (MORAES; MORAES, 2000).

Um dos obstáculos para o processo de normatização dos fitoterápicos é a dificuldade de realização de controle de qualidade dos princípios ativos. De maneira diferente da alopátia, nem o responsável por sua ação farmacológica ou toxicidade são conhecidos, além da quantidade de compostos que se fazem presentes nessas formulações e em muitos casos, ausência de marcadores químicos para identificá-los (NETTO *et al.*, 2006).

Em função das medidas adotadas pela ANVISA para a regulamentação dos fitoterápicos, a indústria brasileira de fitoterápicos vem progressivamente deixando uma posição marginal para atingir, de forma ética, a classe médica. Mesmo assim, a chamada medicina complementar e a medicina convencional ainda continuarão pertencendo a mundos distintos até que os fitoterápicos tenham sido validados cientificamente.

Diante das carências financeiras, parece inquestionável que a fitoterapia seja uma alternativa viável para a maioria dos brasileiros. Portanto, para proporcionar um serviço de assistência fitoterápica de bases científicas à população torna-se necessária a intensificação de estudos com os potenciais florísticos do Brasil visando a descoberta ou comprovação de plantas usadas popularmente com o intuito de reverter os conhecimentos adquiridos em benefício da comunidade em geral e obter um maior envolvimento dos profissionais de saúde com essa questão.

Face ao aumento crescente do uso da fitoterapia, da existência de poucas pesquisas de qualidade nesta área em comparação com as intervenções da medicina convencional, e muitas vezes da escassez de literatura abordando essa

temática, surge a necessidade de se estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos fitoterápicos (ROTLATT; ZIMENT, 2002) em indivíduos que apresentam a doença através de estudos Fase II.

Em conformidade com as determinações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) esse estudo testará em seres humanos sua segurança e eficácia terapêutica comprovando cientificamente seu uso popular e garantindo legalmente seu direito de registro e comercialização junto ao Ministério da Saúde.

Os resultados obtidos a partir desse estudo contribuirão como uma ferramenta de acesso à população a um medicamento de uso tradicional, mas com garantias científicas de qualidade.

1.2 Asma

1.2.1 Definição

A Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade (HR) das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento conforme a NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE (1997). Manifesta-se clinicamente por episódios recidivantes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, com predominância à noite e pela manhã ao despertar. Tais achados resultam de uma interação entre os aspectos genéticos, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e a persistência dos sintomas (BUSSE; LEMANSKE, 2001).

1.2.2 Epidemiologia

A asma constitui-se em um problema de saúde pública de magnitude considerável uma vez que, a despeito dos avanços ocorridos em relação ao

conhecimento da sua fisiopatologia e do emprego de tratamentos mais adequados nos últimos anos, sua morbidade e mortalidade permanecem elevadas (LUNDBACK, 1998). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que, aproximadamente 100 a 150 milhões de pessoas sofram de asma em todo o mundo e cerca de 180.000 óbitos por ano ocorram devido à doença de acordo com a (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005). No Brasil, são escassas as pesquisas de base populacional que investiguem a prevalência da asma brônquica e os seus fatores de risco em adultos. Estima-se, entretanto, que deva acometer entre 5% e 10% da população. O estudo multicêntrico ISAAC (*International Study for Asthma and Allergies in Childhood*) realizado em 56 países que abordou a prevalência da asma na infância revelou que a prevalência da asma na população dos 6-7 anos foi de 7,3% para meninos e de 4,9% para meninas, entretanto na população de 13-14 anos, essa prevalência foi de 9,8% no sexo masculino e 10,2 % no sexo feminino (SOLÉ *et al.*, 2001).

Conforme estatísticas de 1980 a 2003 do Sistema Único de Saúde (SUS) são notificadas no país seis mortes por dia em decorrência de asma, totalizando mais de duas mil por ano. A doença gera quase 400.000 internações hospitalares, a um custo anual superior a R\$ 200 milhões.

A Estratégia Global para o Manejo e a Prevenção da Asma (GINA) foi criada para aumentar a percepção da asma entre profissionais de saúde, autoridades da Saúde Pública, no público em geral, e para melhorar sua prevenção e seu tratamento através de esforço coordenado em nível mundial.

1.2.3 Fisiopatologia

O processo inflamatório brônquico representa o fator fisiopatogênico mais importante da asma. A inflamação afeta todas as vias aéreas incluindo, na maioria dos pacientes, o trato respiratório superior e o nariz. A inflamação da via aérea é persistente e parece ser semelhante em todas as formas clínicas de asma, seja ela alérgica ou não alérgica e em todas as idades. Embora os sintomas sejam esporádicos, a relação entre a gravidade e a intensidade da inflamação não está claramente estabelecida (COHN; ELIAS; CHUPP, 2004; BOUSQUET *et al.*, 2000)

A inflamação observada na asma resulta de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores químicos e células estruturais que constituem a árvore respiratória (BARNES; GRUNSTEIN; LEFF, 1997). Tal fato é comumente observado em portadores de asma de início recente, naqueles portadores da forma mais leve da enfermidade bem como entre aqueles que não manifestam nenhum sintoma (LOUIS *et al.*, 2000; VIGNOLA *et al.*, 1998).

A resposta inflamatória apresenta características específicas que incluem eosinofilia, degranulação de mastócitos, dano a paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos Th2 que sintetizam citocinas, como as interleucinas IL-4, IL-5, IL-13, entre outras, responsáveis pelo início e manutenção da inflamação. AIL-4 exerce importante função no incremento tanto da produção de IgE específica como da expressão de receptores de elevada e baixa afinidade à IgE por diversas células inflamatórias (PETER, 2006).

Inúmeros mediadores inflamatórios são liberados a partir dos mastócitos existentes na árvore brônquica (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral – TNF, IL-6, óxido nítrico) pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator alfa de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF), pelos eosinófilos pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico) (BISSET; SCHMID-GRENDELMEIER, 2005).

Por meio de seus mediadores as células provocam danos e alterações epiteliais, irregularidades no comando do sistema nervoso autônomo representados pela substância P e neurocinina A, no tônus da via aérea, anormalidades na permeabilidade dos vasos, promovem aumento da secreção do muco, modificam a função mucociliar e geram hiperreatividade da musculatura lisa brônquica (HOLGATE, 1997, 2000).

Adicionalmente a isso, tais mediadores podem afetar o epitélio ciliado, causando-lhe lesão e ruptura. Conseqüentemente, as células epiteliais e os miofibroblastos existentes inferiormente ao epitélio, se multiplicam e dão início a deposição intersticial de colágeno na membrana basal, justificando, assim, o espessamento da membrana basal e as lesões irreversíveis observadas em alguns asmáticos.

Outras alterações incluem aumento das células musculares lisas em número (hiperplasia) e tamanho (hipertrofia), hiperplasia das glândulas submucosas

e mudanças nos componentes da matriz extracelular, que são componentes do remodelamento que atuam na estrutura da via aérea, promovendo muitas vezes um quadro de obstrução irreversível (KUMAR, 2001).

1.2.4 Fatores de risco

Inúmeros fatores de risco relacionados à asma tem sido descritos na literatura. Estudos demonstram que o sexo masculino é um fator de risco para o desenvolvimento de asma na infância (TATTERSFIELD; HALL, 2004) Entretanto na fase adulta a prevalência da doença é maior entre as mulheres do que entre os homens. As razões para tal diferença ainda não estão bem definidas, porém tais achados podem indicar a influência de fatores hormonais ou uma maior consciência dos sintomas de asma entre as mulheres (MARCO *et al.*, 2000).

Fatores ambientais como exposição a alérgenos encontrados no ambiente domiciliar, agentes inaláveis no trabalho, aumento da poluição atmosférica, variações climáticas, tabagismo, presença de refluxo gastroesofágico, atividade física, remédios (tais como aspirina e beta-bloqueadores) e processos infecciosos tem sido apontados como determinantes do aumento da prevalência de asma (HOLGATE, 1999).

Publicações prévias tem evidenciado correlação entre a quantidade de antígenos dos ácaros domiciliares e a gravidade da asma, avaliada pelo nível de hiperresponsividade das vias aéreas e pela oscilação do pico de fluxo expiratório (PFE). No tocante a asma ocupacional, destacam-se os agentes inaláveis ocupacionais, sob forma de gases, vapores ou fumos (BUSSE; LEMANSKE, 2001).

A investigação sobre os genes ligados ao desenvolvimento da asma está baseada em quatro importantes fatores: produção de anticorpos IgE antígeno-específicos (atopia); expressão da hiperreatividade da via aérea, produção de mediadores inflamatórios, tais como citocinas, quimiocinas e de fatores de crescimento (HOLLOWAY; BEGHE; HOLGATE, 1999).

A relação da asma com outras manifestações atópicas é praticamente indiscutível na literatura sendo este um dos principais fatores de risco para a doença (VICHYANOND *et al.*, 2002).

A asma induzida pela atividade física vigorosa se manifesta alguns minutos após ter sido completado o esforço físico e resulta de um estreitamento agudo das vias aéreas em indivíduos que apresentem aumento da hiperreatividade brônquica (STORMS, 2005).

A obesidade também tem demonstrado ser um fator de risco para a asma. Determinados mediadores, tais como as leptinas podem afetar a função pulmonar e aumentar o desenvolvimento da asma (LANE *et al.*, 1994).

A interação entre atopia e as infecções respiratórias virais parecem possuir uma importante relação (ZAMBRANO *et al.*, 2003) na qual o estado atópico pode influenciar na resposta da vias aéreas às infecções virais. Tais infecções podem, então, influenciar no desenvolvimento da sensibilização alérgica e as interações podem ocorrer quando se expõem os indivíduos simultaneamente aos alérgenos e aos vírus.

O tabagismo se associa à rápida diminuição da função pulmonar nos pacientes com asma, aumentando a gravidade dos sintomas e pode fazer com que os pacientes respondam menos aos tratamentos medicamentosos inalados (CHALMERS *et al.*, 2002) sistêmicos (CHAUDHURI *et al.*, 2003), bem como reduz a possibilidade de controle da doença (BATEMAN *et al.*, 2004).

Estudos da função pulmonar, realizados imediatamente após o nascimento, têm demonstrado que o tabagismo materno durante a gravidez exerce uma influência no desenvolvimento pulmonar (MARTINEZ *et al.*, 1995) Além disso, os lactentes de mães fumantes são 4 vezes mais propensos ao desenvolvimento de enfermidades sibilantes no primeiro ano de vida (DEZATEUX *et al.*, 1999). O fumante passivo aumenta o risco de ser acometido por enfermidades do trato respiratório inferior no período de lactente e na infância (THOMSON; CHAUDHURI; LIVINGSTON, 2004).

Estudos apontam que os lactentes alimentados com fórmulas derivadas de leite de vaca ou proteína de soja quando comparado com aqueles alimentados com leite materno apresentam uma maior incidência de enfermidades sibilantes na infância (FRIEDMAN; ZEIGER, 2005).

Alguns dados também sugerem que certas características das dietas ocidentais tais como o uso crescente de alimentos processados e a redução de antioxidantes (frutas e vegetais) tem contribuído para os aumentos recentes de asma e enfermidades atópicas (DEVEREUX; SEATON , 2005).

1.2.5 Diagnóstico

A história clínica oferece dados de extrema importância para o diagnóstico da asma, devendo ser refeita sempre que necessário. A presença de sintomas tais como sibilos, episódios de dispnéia, tosse e opressão torácica corroboram para tal diagnóstico.

Os sibilos correspondem a ruídos adventícios contínuos polifônicos predominantemente na fase expiratória resultante da aceleração e turbilhonamento do fluxo de ar nas vias aéreas estreitadas, ocasionando oscilação de suas paredes (BOHADANA, 1984).

Durante a exacerbação da doença, a sibilância pode estar ausente devido uma significativa redução do fluxo aéreo e da ventilação. Porém, os pacientes neste estado, normalmente apresentam outros sinais físicos que indicam a gravidade do quadro tais como, cianose, sonolência, dificuldade de falar, taquicardia, hiperinsuflação do tórax, pulso paradoxal, uso da musculatura acessória e retração intercostal.

Acredita-se que a dispnéia seja decorrente da atividade tônica sustentada da musculatura inspiratória (MULLER; BRYAN; ZAMEL, 1981).

A hiperinsuflação leva a alterações no raio de curvatura e posição do diafragma, deixando-o em desvantagem mecânica no começo do ato inspiratório, incrementando o trabalho respiratório. A tosse frequente, normalmente improdutivo, pode por vezes ser sua única manifestação e tem sido relacionada ao aumento da resistência à passagem do fluxo nas vias aéreas centrais, onde a existência dos receptores da tosse encontram-se em maior quantidade. Já a sensação de opressão torácica é proveniente da estimulação de receptores vagais nas vias aéreas (SCHWARTZSTEIN *et al.*, 1991).

As características dos sintomas que sugerem fortemente um diagnóstico de asma são a sua variabilidade, sua precipitação mediante irritantes não específicos tais como fumaça de cigarro ou odores fortes, a precipitação por exercícios, sua probabilidade de piorar no período noturno e sua resposta à terapia antiasmática instituída.

Apesar de a asma poder ser diagnosticada com base nos sintomas, as provas de função pulmonar, comumente avaliada através da espirometria, a medida

seriada do pico de fluxo expiratório (PEF) e os testes de broncoprovocação contribuem bastante para a precisão diagnóstica.

As provas de função pulmonar proporcionam o reconhecimento da gravidade, variabilidade e reversibilidade da limitação ao fluxo aéreo.

Inúmeros métodos estão disponíveis para determinar a limitação ao fluxo aéreo, entretanto tais métodos tem sido mais aceitos para pacientes maiores de 5 anos de idade. Os valores previstos FEV₁, FVC e PEF se baseiam na idade, gênero, altura e são obtidos a partir de estudos populacionais continuamente revisados, sendo de grande ajuda para determinar a validade dos valores.

Considera-se, portanto, diagnóstico espirométrico de asma a obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do VEF₁ inferior a 80% do previsto e relação VEF₁ /CVF inferior a 75% em adultos e a 86% em crianças que desaparece ou melhora significativamente após uso de broncodilatador de curta duração, bem como aumentos espontâneos do VEF₁ no decorrer do tempo ou após uso de corticosteróides excedendo 250ml (AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), 1991).

O monitoramento do PEF é valioso na asma e pode ser utilizado para documentar a obstrução variável do fluxo aéreo, considerando-se como sendo indicativo de asma quando a diferença percentual média entre a maior de três medidas de PEF efetuadas pela manhã e à noite ocorre com amplitude superior a 20% em um período de duas a três semanas, bem como aumento de 20% nos adultos e de 30% nas crianças no PFE, 15 minutos após uso de b₂ de curta duração (GIBSON *et al.*, 1995).

Os exames laboratoriais desempenham um importante papel na avaliação, diagnóstico e tratamento de um paciente com asma. Em indivíduos sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiper-responsividade das vias aéreas através do teste de broncoprovocação com agentes broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) (COCKCROFT *et al.*, 1997).

A avaliação da oxigenação deve ser feita inicialmente de maneira não-invasiva através da oximetria de pulso. Caso seja identificada uma saturação de oxigênio (SaTO₂) igual ou superior a 90%, a gasometria arterial está indicada para se avaliar os gases (PaO₂) e PaCO₂), a gravidade da doença, monitoramento da evolução do quadro e previsão do prognóstico dos casos mais refratários. A

presença de células inflamatórias, principalmente de eosinófilos, no estudo do escarro, aumenta a probabilidade de que haja uma melhor resposta ao uso de esteróides, enquanto a presença de neutrófilos sugere infecção (PESCI; BALBI; MAJORI, 1998).

A dosagem de IgE, auxilia na identificação de alergia reaginica , surgindo em níveis mais elevados quando comparados a população geral.

1.2.6 Classificação da gravidade

Segundo os relatos prévios da Global Strategy for Asthma Management and Prevention -GINA, (2005), a asma pode ser classificada quanto à gravidade em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. Os casos de asma intermitente ou persistente leve representam cerca de 60%, vindo em segundo lugar os casos de asma moderado com 25% a 30% e por último os casos de asma grave com 5% a 10% do total de casos (CONSENSO..., 2002).

A classificação da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pelas provas de função pulmonar. A gravidade da asma irá determinar o tipo de tratamento necessário e na vigência de tratamento, a classificação da gravidade deverá basear-se na sintomatologia presente e na etapa do esquema medicamentoso diário em uso. A presença de qualquer um dos aspectos de gravidade é suficiente para colocar o paciente naquela categoria. Ressalta-se, entretanto, que pacientes em qualquer nível de gravidade, mesmo na asma intermitente, podem apresentar crises graves.

A tolerância à atividade física, o tratamento farmacológico necessário para estabilização dos sintomas, a frequência das visitas ao consultório e ao pronto-socorro, o número anual de uso de corticosteróide sistêmico, os episódios de hospitalizações por exacerbação da doença e a necessidade de suporte ventilatório mecânico são aspectos também utilizados para classificar a gravidade de cada caso (COCKCROFT; SWYSTUM,1996).

1.3 Tratamento farmacológico

1.3.1 Medicamentos mais utilizados

Com o objetivo de atingir e manter o controle da asma, a abordagem do tratamento farmacológico deve ser feita em etapas e levar em consideração o tratamento atual, as propriedades farmacológicas, a disponibilidade dos tratamentos específicos, bem como as condições econômicas (GINA, 2005).

A terapêutica farmacológica para a asma divide-se basicamente em duas categorias, conforme o objetivo de seu emprego. 1) fármacos utilizados para atuarem rapidamente nas crises, aliviar a broncoconstrição e os sintomas agudos (β_2 -agonistas com rápido início de ação, brometo de ipratrópio e aminofilina); 2) fármacos de manutenção que são tomados diariamente por um período prolongado de tempo com o objetivo de prevenir o surgimento dos sintomas e manter o controle clínico (corticosteróides inalatórios e sistêmicos, cromonas, antagonistas de leucotrienos, β_2 -agonistas de longa duração e teofilina de liberação lenta).

1.3.2 Broncodilatadores β_2 -Agonistas

Os broncodilatadores β_2 -agonistas tem sido apontados como os melhores broncodilatadores para a asma, sendo largamente utilizado na prática clínica . Tal grupo de drogas classifica-se como sendo de curta ação, como o salbutamol, a terbutalina e o fenoterol, cujo efeito broncodilatador dura aproximadamente quatro a seis horas, ou de ação prolongada como o salmeterol e o formoterol, cujo efeito pode perdurar por até 12 horas. Os efeitos dos β_2 -agonistas em sua quase totalidade é mensurado mediante ativação da adenilciclase e da síntese intracelular de AMP cíclico sendo parcialmente seletivos para os receptores β_2 , atuando sobre a musculatura lisa brônquica e poupando o sistema cardiovascular de efeitos indesejáveis (NELSON, 1995; NIH 1997).

Os broncodilatadores β_2 -agonistas de curta ação são as medicações de escolha para o alívio das crises de asma, ao passo que os β_2 -agonistas de ação prolongada são fármacos que, quando associados à terapia de manutenção com corticosteróides inalatórios, atuam para o melhor controle dos sintomas (NIH, 1997).

Os β_2 -agonistas de ação prolongada podem ser utilizados para prevenir o broncoespasmo induzido pelo exercício e podem promover uma maior proteção que os β_2 -agonistas inalados de curta ação (KIDNEY *et al.*, 1995).

1.3.3 Anticolinérgicos

Ação broncodilatadora dos anticolinérgicos resulta da redução do tônus colinérgico intrínseco das vias aéreas. Apresenta início de ação lento com máximo entre 30 minutos e uma hora após a administração (GROSS, 1988). Tem sido empregado particularmente no manejo da asma a longo prazo, sendo o tratamento de escolha para broncoespasmo desencadeado por drogas betabloqueadoras.

1.3.4 Xantinas

A teofilina e a aminofilina representam a classe de broncodilatadores de baixa potência e elevado risco de efeitos adversos (WEINBERG; HENDELES, 1996). Entretanto, as xantinas parecem ter alguma ação antiinflamatória que pode ser equivalente à dose baixa de beclometasona inalatória (REED *et al.*, 1998). A aminofilina tem sido uma opção secundária para alívio imediato dos sintomas agudos da asma (RODRIGO; RODRIGO, 1994) sendo seu emprego restrito a pacientes que se encontram hospitalizados devendo ser utilizadas preferencialmente em infusão contínua.

As teofilinas de liberação lenta podem ser empregadas como fármacos de controle para prevenir os períodos de exacerbação (EVANS *et al.*, 1997; REED *et al.*, 1998). Apresentam efeito superior às drogas de ação curta por manterem mais estáveis os níveis séricos, melhorarem a adesão e fornecerem uma maior proteção

contra a asma noturna (DJUKANOVIC *et al.*, 2004; MASH; BHEEKIE; JONES, 2000).

1.3.5 Corticosteróides

Os glicocorticosteróides inalatórios são atualmente os medicamentos antiinflamatórios mais eficazes para o tratamento da asma persistente. Seu mecanismo de ação resulta da indução ou supressão de inúmeros genes envolvidos na produção de citocinas, moléculas de adesão e receptores importantes no processo da inflamação, por ocasião de sua penetração na célula, onde se liga a um receptor e é transportado ao núcleo, unindo-se às sequências do DNA. Os corticosteróides inalatórios são os fármacos que apresentam melhor relação custo/risco/benefício para o controle da asma persistente (NIH, 1997), (CONSENSO..., 2002).

Estudos anteriores demonstraram seu efeito na redução dos sintomas da asma (JUNIPER *et al.*, 1990), melhora na qualidade de vida, na função pulmonar, diminuição da hiperreatividade das vias aéreas, promovendo maior controle da inflamação do trato respiratório (JEFFERY *et al.*, 1992), reduzindo a frequência e gravidade das exacerbações (PAUWELS *et al.*, 1997) e diminuindo a mortalidade .

As preparações orais são preferidas em relação as parenterais (intramuscular ou intravenoso) em tratamentos prolongados devido ao seu baixo efeito mineralocorticóide, meia vida relativamente curta, menos efeitos no músculo estriado e sua alta flexibilidade na posologia que permite utilizar a menor dose aceitável que permita manter um adequado controle.

1.3.6 Cromonas

As cromonas possuem como mecanismo de ação o bloqueio dos canais de cloro da membrana celular dos mastócitos, eosinófilos, nervos e células epiteliais, porém sua atividade na responsividade brônquica é modesta.

O papel do cromoglicato de sódio e do nedocromil sódico no tratamento a longo prazo da asma em adulto é limitado. A eficácia tem sido observada em pacientes com asma persistente leve e naqueles cujo broncoespasmo é desencadeado pelo exercício. Seu efeito antiinflamatório é baixo, e são menos eficazes que uma dose baixa de glucocorticosteroide inalatório (JAKOBSSON *et al.*, 1994). Os efeitos secundários são pouco frequentes e incluem a tosse quando utilizados pela via inalatória e odinofagia.

1.3.7 Antagonistas dos Leucotrienos

Os antagonistas dos leucotrienos possuem efeito antiinflamatório por bloquearem a síntese ou as interações com os receptores dos leucotrieno, e seu uso prolongado promove redução da hiper-responsividade das vias aéreas (SALVI; KRISHNA, SAMPSON, 2001; DEMPSEY; KENNEDY; LIPWORTH, 2002).

Apresenta baixo efeito broncodilatador, quando comparado aquele obtido com os β_2 -agonistas, porém atuam como protetores na broncoconstrição induzida pela atividade física. Em pacientes portadores de asma grave, os antileucotrienos podem promover a redução da necessidade do corticosteroide inalado, sem perda do controle da doença, principalmente em asmáticos que apresentam sensibilidade à aspirina (VIRCHOU *et al.*, 2000).

Estudos clínicos tem demonstrado que os antagonistas de leucotrienos possuem pouco e variável efeito broncodilatador, reduzem os sintomas incluindo a tosse (DICPINIGAITIS; DOBKIN; REICHEL, 2002) melhoram a função pulmonar, reduzem a inflamação da via aérea e as exacerbações da asma (LIPWORTH, 1999; DRAZEN; ISRAEL; O'BYRNE, 1999; BARNES; MILLER, 2000).

1.3.8 Anti-IgE

O medicamento anti-IgE é uma opção de tratamento restrito a pacientes com elevados níveis séricos de IgE. Sua indicação atual é para pacientes com asma

alérgica grave (CAMPBELL *et al.*, 2004) que não está devidamente controlada com o uso de glicocorticosteróides inalatórios. A melhora no controle da asma é observada pela redução dos sintomas, menor necessidade de medicação de resgate e diminuição das exacerbações (EASTELL *et al.*, 1998; GUILLEVIN; PAGNOUX; MOUTHON, 2004).

1.3.9 Compostos antialérgicos orais

Inúmeros outros compostos antialérgicos orais vem sendo introduzidos em alguns países para o tratamento da asma alérgica leve a moderada. De um modo geral, seu efeito antiasmático parece ser limitado (JAKOBSSON *et al.*, 1994). A sedação é potencialmente um efeito adverso nessa classe de drogas.

1.3.10 Tratamento de manutenção

De acordo com a GINA (2005), o programa para manutenção e controle da asma deve incluir a educação continuada dos pacientes, a avaliação e monitoramento da gravidade da doença, a redução à exposição de fatores de risco, o estabelecimento de um esquema medicamentoso individual para o tratamento a longo-prazo de crianças e de adultos, a instituição de estratégias individuais para manejar as crises de asma e a realização de um segmento regular da doença.

O manejo bem sucedido da doença é representado pela ausência ou diminuição dos sintomas, redução da necessidade de consultas de emergência ou hospitalização, bem como da medicação resgate para alívio dos sintomas, a minimização de limitações nas atividades físicas, a quase normalidade da função pulmonar bem como a inexistência ou redução de efeitos indesejáveis da medicação.

O paciente deve conhecer sua doença e seu respectivo tratamento e possuir um plano escrito para uso em caso de crise. Estratégias que visem à

redução da dose dos medicamentos são oportunas em caso de estabilidade da doença.

1.4 Medicina complementar e alternativa (CAM)

A medicina complementar e alternativa (CAM) tem se tornado uma prática cada vez empregada no tratamento da asma. Um levantamento realizado pela National Asthma Campaign evidenciou que 60% dos indivíduos portadores de asma moderada e 70% dos portadores de asma grave tem utilizado algum tipo de medicina complementar e alternativa para tratar sua doença (ERNEST, 1998).

Dentre as formas de CAM, o uso das plantas medicinais assume lugar de destaque visto que representa a terceira escolha mais popular para o tratamento de asma em adultos (11%) e em crianças (6%) (ERNEST, 1998).

As diversas plantas medicinais utilizadas para o tratamento da asma são provenientes de diferentes países e regiões e tem abordagem própria a depender da cultura das quais são oriundas. Geralmente são utilizadas como terapias complementares à medicina convencional (BIELORY; LUPOLY, 1999; CLEMENT et al., 2005) e não como agente único no tratamento.

Huntley e Ernest (2005) conduziram uma extensa revisão sistemática sobre a utilização de plantas medicinais para o tratamento da asma onde foram selecionados somente ensaios clínicos randomizados, cujos pacientes asmáticos envolvidos nos estudos foram classificados conforme critérios pré-estabelecidos pela ATS (1991). A revisão foi realizada sem nenhuma restrição ao idioma de publicação e os desfechos de tais estudos incluíam parâmetros de função pulmonar, sintomas diários, uso de medicação resgate bem como a ocorrência de qualquer evento durante o respectivo tratamento. Foram incluídos nessa revisão 17 ensaios clínicos dos quais seis utilizavam plantas tradicionais da medicina chinesa, oito investigaram plantas indianas, um envolvia preparações de plantas japonesas, e dois outros utilizaram plantas alemãs, extrato de folhas de ivy (*Hedera helix L.*). Nove dos 17 ensaios relataram uma melhoria clinicamente relevante na função pulmonar ou nos sintomas.

Os ensaios clínicos que envolveram as plantas medicinais chinesas *Ginkgo biloba* (LIM; YANG, 1997), *Invigorating Kidney for Preventing Asthma* (IKPA) (XU; XU, 1997), *Wenyang Tonglulo mixture* (WTM) (ZOU; GU; LIAO, 1996) e *L wallichii mixture* (SHAO *et al.*, 1994), demonstraram um incremento significativo nas provas de função pulmonar medidas através da variável VEF₁ quando comparado ao grupo placebo ou grupo controle. Tais resultados foram atribuídos à provável ação antiinflamatória e ao efeito na inibição da hiperreatividade brônquica. Embora o extrato de folhas de ivy (*Hedera helix L.*) (MANSFELD *et al.*, 1998) não tenha demonstrado aumento significativo no VEF₁, foi observada uma redução significativa na resistência das vias aéreas quando comparada ao grupo placebo, sugerindo um provável efeito espasmolítico da planta. Quatro dos ensaios clínicos que utilizaram *Tylophora indica* (*T indica*), uma planta da medicina tradicional indiana (THIRUVENGADAM *et al.*, 1978) e a planta japonesa *Tsumura saiboku-to* (TJ-96) (EGASHIRA; NAGANO, 1993;) evidenciaram em melhora significativa dos sintomas da asma.

Embora a maioria dos estudos tenham demonstrado resultados positivos na função respiratória e na redução na quantidade e gravidade dos sintomas da asma e que, de um modo geral, as evidências sugiram que os fitoterápicos sejam uma opção vantajosa e eficiente no tratamento da asma, os autores alertam para a necessidade de ensaios clínicos que investiguem, de forma mais aprofundada, os efeitos e a segurança dos fitoterápicos nas doenças pulmonares.

1.5 Qualidade de vida na asma

O aumento da expectativa de vida observado nos últimos anos, e conseqüentemente, da prevalência de doenças crônicas trouxe a necessidade emergente de se discutir o conceito de qualidade de vida relacionada à saúde, como um componente de extrema valia do cuidado da equipe de saúde.

Assim, a questão da qualidade de vida do ser humano tem adquirido cada vez mais importância no mundo científico, pois apesar dos progressos da medicina, vem-se tornando claro que a maioria das doenças não é passível de cura e, mesmo

que tratamentos eficientes sejam disponibilizados, questões de ordem econômica impedem, muitas vezes sua aplicação universal.

Os dados de qualidade de vida tem sido empregados em Pneumologia com o objetivo de contribuir de modo significativo para a determinação da melhor intervenção clínica, como por exemplo, na avaliação de tratamentos e de programas de reabilitação principalmente em asma e DPOC (NATHAN *et al.*, 1998); OSMAN *et al.*, 1997), bem como surgiu da necessidade de adicionar questões referentes a eventos passados com a finalidade de quantificar a frequência e a intensidade dos sintomas.

Apesar de tradicionalmente a avaliação da asma ser realizada pela mensuração de parâmetros clínicos convencionais como função pulmonar, uso de medicação resgate para alívio dos sintomas, intensidade e gravidade dos sintomas somente a avaliação clínica não é capaz de medir o impacto que a doença causa no indivíduo (CARR; HIGGINSON, 2001). Visto que a qualidade de vida na asma apresenta certas peculiaridades por ser a asma uma doença episódica, e quando devidamente controlada se torna assintomática ou pode apresentar exacerbações graves quando não controlada, vários instrumentos tem sido desenvolvidos e validados (JUNIPER *et al.*, 1999) inclusive no Brasil (FERNANDES; OLIVEIRA, 1997). Os questionários escritos (QE) tem sido os principais instrumentos utilizados podendo ser divididos em QE gerais e os doença-específicos (FERNANDES; OLIVEIRA, 1997). De maneira geral os últimos tem sido os mais utilizados por apresentarem maior sensibilidade e maior capacidade de mensurar mínimas mudanças na qualidade de vida (WRIGHT; YOUNG, 1997). Em 1992, Juniper *et al.*, desenvolveram o Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)), sendo este um dos primeiros questionários a serem empregados para avaliar a qualidade de vida em adultos asmáticos, sendo hoje em dia, largamente utilizado nos ensaios clínicos.

Assim, considerando o cenário acima exposto, a avaliação da qualidade de vida passou a ser acrescentada aos ensaios clínicos randomizados como um importante aspecto a ser avaliado.

1.6 Cumaru

Amburana cearensis A.C. Smith (sin. *Torresea cearensis* Fr. All) pertence à família *Leguminosae Papilionoideae* (Fabaceae), e é conhecida popularmente por diversas denominações, como imburana-de-cheiro, cerejeira e cumaru. Embora considerada nativa do sertão nordestino, a existência de *A. cearensis* pode ser observada em quase toda América do Sul (do Peru à Argentina) (CARVALHO, 1994) apresentando-se como uma árvore frondosa, com dimensões que podem atingir até 15 m de altura, com flores brancas, vagem achatada e casca do caule vermelho-pardacenta cujo odor é atribuído à cumarina. As sementes se apresentam na coloração preta, aladas e exalam forte cheiro de cumarina (semelhante à baunilha) (PIO CORREA, 1984).

Na região do Nordeste, o período de floração ocorre no início da estação seca, entre maio e julho, e a frutificação no período de agosto a outubro. Em relação ao aspecto econômico, *A. cearensis* é considerada de grande importância comercial devido as suas diversas utilizações, sendo comumente empregada na carpintaria e perfumaria. Sua madeira é comercializada com o nome de cerejeira-do-nordeste, e é utilizada na fabricação de móveis, portas, janelas, devido à sua reconhecida durabilidade. As sementes servem como aromatizantes e repelentes de insetos para roupas e estantes, podendo também ser empregada na fabricação de um pó fino, designado rapé-de-imburana, utilizado para provocar espirros no tratamento da congestão nasal por acúmulo de secreção (MAIA, 2004).

As cascas e sementes do Cumaru, que tem sido utilizadas pela medicina popular, são atribuídas propriedades terapêuticas, como: antiinflamatória, antiespasmódica, emenagoga, sendo principalmente empregadas nas afecções do trato respiratório incluindo tosse, laringo-tráqueo-bronquite e como expectorante (BRAGA, 1976; PIO CORREA, 1984).

Sucessivos tratamentos cromatográficos do extrato etanólico das cascas do caule de *A. cearensis* resultaram no isolamento e na identificação de 11 constituintes químicos: cumarina, dois ácidos fenólicos, um heterosídeo fenólico (amburosídeo A), e cinco flavonóides [afrosmosina (3), isocampferídio, campferol (7), quercetina (12), 4'-metoxi-fisetina (13)], dos quais quatro são flavonóis, sendo o isocampferídio um derivado do campferol metilado na posição 3, isômero da 4'-metoxifisetina. Além disso, a partir do extrato etanólico ainda se obteve sacarose (2) por precipitação, após resfriamento da solução etanólica (CANUTO; SILVEIRA, 2006). As informações sobre o Cumaru encontram-se apresentadas na Figura 1.

Industrialmente, a forma farmacêutica disponível é o xarope de Cumaru, produzido pelo Programa Farmácias Vivas, Farmácia-Escola/UFC e por algumas empresas privadas. Ensaio farmacológico pré-clínicos demonstraram atividades antiinflamatória, broncodilatadora e analgésica para o extrato hidroalcoólico, tendo sido possível ainda atribuir os efeitos observados à cumarina e à fração flavonoídica (LEAL *et al.*, 1997, 2003).

A fração flavonoídica, tendo o isocampferídio como constituinte majoritário, e a cumarina demonstraram atividade antiinflamatória mais potente que a do extrato hidroalcoólico, ao produzirem maior inibição na permeabilidade vascular e na migração de neutrófilos e leucócitos (Leal *et al.*, 2003) e exibiram significativa atividade citotóxica contra ovos de ouriço-do-mar e cinco linhagens de células tumorais (dois tipos de células leucêmicas humanas, células cancerosas de mama, cólon e pele) em ensaios *in vitro* (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2003) O amburosídio demonstrou propriedades neuroprotetoras em células mesencefálicas, agindo como antioxidante contra a neurotoxina 6-hidroxi-dopamina (LEAL *et al.*, 2005).

Segundo Leal *et al.* (1997) o extrato hidroalcoólico da *Torresea cearensis* apresentou ação antinociceptiva e antiedematogênica em modelos experimentais como o edema de pata induzida por dextran e carragenina e nos de nocicepção induzido por ácido acético e formalina. Em 2000, foram comprovadas atividade antinociceptiva, antiinflamatória e broncodilatadora de várias plantas do nordeste brasileiro ricas em compostos cumarínicos como *Torresea cearensis*, *Justicia pectoralis*, *Eclipta Alba*, *Pterodon polygaliflorus* and *Hybanthus ipecacuanha* (LEAL, 2000).

Estudos recentes demonstraram que O Extratato Hidroalcoólico (EHA), cumarina e a fração flavonóide foram capazes de produzir relaxamento do músculo liso traqueal de cobaia, previamente contraído por vários agonistas tais como carbacol, histamina e Cloreto de Potássio. Enquanto cumarina foi mais potente em produzir relaxamento nas contrações induzidas por carbacol, a fração flavonóide mostrou-se eficaz em produzir efeitos similares nas contrações induzidas tanto por carbacol como pela histamina e Cloreto de Potássio. Este efeito foi demonstrado mediante determinações do efeito máximo e a concentração capaz de causar 50% do efeito máximo (LEAL *et al.*, 2003).

Soares *et al.*, (2007), em estudo realizado na Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará (UNIFAC), avaliou o grau de toxicidade do Cumaru, através de variações nos exames laboratoriais e surgimento de efeitos

adversos antes e após a administração crônica do fitoterápico em voluntários sadios do sexo masculino. Os resultados desse estudo demonstraram que a formulação foi bem tolerada pelos voluntários, entretanto alguns eventos adversos foram relatados como tontura, e náusea, provavelmente relacionada à presença de álcool utilizada na fase de elaboração do extrato.

Em relação aos exames laboratoriais, foram observados discretos aumentos nos níveis séricos de TGP e TGO na primeira semana, de TGP na segunda e terceira semana e um aumento na fosfatase alcalina na quarta semana. Tais alterações apareceram imediatamente após a administração e cessaram ao final do estudo não sendo considerado clinicamente ou estatisticamente significativo (SOARES, 2007).

Nenhum sinal clínico de toxicidade renal ou hepática foi observado durante o período de avaliação. Também não foram detectadas alterações eletrocardiográficas significantes durante o estudo quando comparadas aos achados pré-estudo. Os autores concluíram, portanto que administração de Cumaru (20 mL por dose) mostrou-se segura não causando efeitos tóxicos relevantes em voluntários sadios (SOARES, 2007).

PAINEL	INFORMAÇÕES SOBRE O CUMARU
 <p>© Harri Lorenzi www.plantarum.com.br</p>	<p>Nome Científico: <i>Amburana cearensis</i></p> <p>Sinonímia científica: <i>Torresea cearensis</i> Fr. All</p> <p>Sinonímia popular: cumaru do Ceará, imburana de cheiro, cumaru de cheiro</p> <p>Família: Leguminosae Papilionoideae (Fabaceae)</p> <p>Partes utilizadas: cascas e sementes</p> <p>Origem: Nordeste do Brasil. Cresce preferencialmente na vegetação da Caatinga.</p> <p>Compostos isolados: cumarina, dois ácidos fenólicos (ácido vanílico e ácido protocatecuico) um heterosídeo fenólico (amburosídeo A), a mistura de β-sitosterol e estigmasterol glicosilados e cinco flavonóides (afrormosina isocampferídio, campferol, quercetina, 4'-metoxifisetina dos quais quatro são flavonóides, sendo o isocampferídio um derivado do campferol metilado na posição 3, isômero da 4'-metoxifisetina e sacarose.</p>

Figura 1 – Características do Cumaru

1.7 Relevância e justificativa

O Brasil vive, nesse início de milênio, um período difícil particularmente no setor de saúde, com o recrudescimento de velhas doenças como a dengue e a tuberculose, o agravamento de novas doenças como a AIDS, e também com a escassez persistente de recursos públicos para o custeio do espoliado sistema de saúde. Nesse contexto, sem querer minimizar nenhum dos componentes dessa complexa crise, o setor de medicamentos é parte crucial da problemática por seu evidente papel resolutivo nas enfermidades que acometem os seres humanos. Esse setor segue lentamente, com fornecimento cada vez mais deficiente, custos crescentes e inacessíveis a maioria da população de baixa renda. Como aspecto de

destaque, a baixa qualidade de alguns medicamentos ditos “similares” produzidos no país, faz com que se perca parte do seu potencial curativo. Por outro lado, o Brasil é reconhecido em todo o mundo como possuidor de uma das maiores biodiversidades do planeta. Infelizmente, ainda não existe uma política governamental direcionada para a exploração desse enorme manancial de riquezas biológicas e, muito menos voltada para a sua utilização como instrumento de acesso social. Apesar disso, as plantas brasileiras e mesmo as aclimatadas, vem demonstrando de forma bastante convincente o seu valor medicamentoso, quer seja através do seu uso *in natura*, quer seja como fitoterápico ou através da extração de moléculas com potencial terapêutico. Mesmo assim, poucos resultados tem sido obtidos nessa área no país, possivelmente pela falta de estratégias políticas que promovam a integração entre as competências estabelecidas dentro das próprias Universidades e, posteriormente, dessas com o setor produtivo representado pela indústria farmacêutica pública e privada.

Um trabalho recente realizado pelo Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará constatou que 73% dos usuários de plantas medicinais o faziam em doses e/ou indicações erradas. Possivelmente, esse número deve atingir percentuais bem maiores se incluirmos os fitoterápicos. Os medicamentos fitoterápicos fabricados e comercializados no Brasil, na sua maioria, não apresentam estudos científicos para a comprovação da sua qualidade, eficácia e segurança, o que permitiria o uso terapêutico adequado em doses seguras nas indicações precisas. Portanto, é urgente que se faça uma avaliação clínica das mesmas, inclusive para atender as exigências da resolução RDC n.º 17 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de 24 de fevereiro de 2000. Os testes deverão ser realizados por instituições idôneas capacitadas e credenciadas junto a Anvisa, o que traz um alento de que poderemos ter, num futuro bem próximo, fitoterápicos com qualidade, eficácia e segurança, a preço justo e acessíveis à população (BRASIL, 2000) .

A fisiopatologia das enfermidades que acometem o sistema respiratório está associada a condições clínicas que afetam as vias aéreas, o parênquima pulmonar e a musculatura respiratória, onde estão envolvidos inúmeros mediadores químicos como histamina, cininas (bradicinina), prostaglandinas e serotonina (ALABASTER; MOORE, 1993; WEINBERGER; HENDELES, 1996). Tais doenças comprometem de maneira obstrutiva, interferindo com a resistência à passagem do

ar pelas vias aéreas. Como consequência, pode ocorrer espasmo da musculatura lisa, produção aumentada de secreção viscosa, edema de mucosa e tosse (ALTOSE, 1979; WYNGAARDEN; SMITH; CECIL, 1990; SCHENKEL, 1991). Assim, frente a uma doença crônica e de alta prevalência como a asma, torna-se indiscutível a necessidade de utilização de critérios que proporcionem a sua avaliação de forma mais abrangente, focando-se no impacto da doença no indivíduo em sua integralidade, e a monitorização de sua evolução para determinar a melhor estratégia para seu manejo.

Dentre as opções terapêuticas convencionais que se dispõe para combater o broncoespasmo e a hiperreatividade presente na asma estão os broncodilatadores, como os beta-adrenérgicos, glicocorticóides, cromoglicato de sódio e as metilxantinas que são indicados nos casos de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, mas também apresentam uma gama de reações adversas (GILMAN *et al.*, 2001). Por outro lado, o uso de plantas medicinais pela população para o tratamento de afecções das vias respiratórias, na forma de chás e xaropes, utilizadas isoladamente ou associados a medicamentos tradicionais como antiinflamatórios, analgésicos e antitérmicos (SANTOS *et al.*, 1988; MATOS, 2000) tem sido uma prática comum na atualidade.

No Nordeste do Brasil, é muito comum o uso de preparações a partir das cascas do caule da *A. cearensis* no tratamento da tosse, bronquite e asma. Costuma-se utilizar uma colher de sopa três a seis vezes ao dia numa proporção de 50g de casca para 200 mL de água ou xarope (MATOS, 2000).

Assim, em virtude da utilização popular da *A. cearensis* para fins medicinais e da escassez de relatos fitoquímicos na literatura, tornou-se imprescindível à realização de um estudo, visando à avaliação da eficácia terapêutica da espécie através de instrumentos capazes de identificar mudanças na qualidade de vida, função pulmonar por meio dos parâmetros clínicos convencionais e a elucidação de possíveis efeitos colaterais na asma. Os resultados desse estudo repassados à população possibilitarão o seu uso terapêutico com um baixo custo, mas dentro dos padrões de segurança farmacológica, que é de grande importância prática e social.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a eficácia terapêutica do Xarope de Cumaru como terapia complementar em portadores de asma persistente leve.

2.2 Específicos

- Avaliar o efeito do xarope de Cumaru na qualidade de vida dos pacientes portadores de asma envolvidos no estudo
- Investigar a o efeito do xarope de Cumaru na função pulmonar
- Verificar a segurança do xarope de Cumaru mediante a avaliação clínica e laboratorial no período pré e pós-tratamento, assim como a ocorrência de possíveis eventos adversos em pacientes asmáticos.

3 PROTOCOLO DO ESTUDO

3.1 Tipo de estudo

O ensaio clínico do tipo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em paralelo realizado no período de Julho de 2007 a Dezembro de 2009.

3.2 Local da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará (UFC), situada à Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Fortaleza Ceará, que faz parte da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospital de Ensino.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará é credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, posto de enfermagem e enfermarias, perfazendo um total de 24 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármacos-clínicos, além de toda infraestrutura para internamento de voluntários.

Está equipada como uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial, bombas de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

3.3 Pacientes da pesquisa

A amostra estudada foi constituída de pacientes portadores asma acompanhados regularmente no ambulatório de Pneumologia do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes e no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) não sendo feitas restrições ao grupo étnico.

3.4 Seleção dos pacientes

Os pacientes foram recrutados no Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes e Hospital Universitário Walter Cantídio, instituições de referência na prestação de assistência interdisciplinar junto à população portadora de enfermidades que acometem os sistemas cardiovascular e respiratório, através da investigação diagnóstica, internação e instituição do plano de tratamento, além de atuar como instituição de pesquisa, ensino e extensão.

O recrutamento desses pacientes foi realizado no ambulatório de pneumologia onde foram analisados os dados relevantes referentes à história e à evolução da doença respiratória, rotineiramente registrados nos respectivos prontuários.

Os pacientes recrutados deveriam ser cadastrados no Programa Nacional de Controle da Asma existente na Instituição e promovido pelo Ministério da Saúde. Tal programa tem como objetivo oferecer um acompanhamento médico hospitalar aos portadores de asma crônica bem como informar o paciente sobre a doença prestando esclarecimentos sobre as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos para tratamento da asma que são disponibilizados gratuitamente pelo programa aos pacientes cadastrados, conforme indicação e prescrição médica.

Objetivando a homogeneidade da amostra a ser estudada e respeitando os preceitos éticos, foram recrutados os pacientes participantes do Programa Nacional de Controle da Asma (PNCA) que estivessem regularmente sob tratamento com dipropionato de beclometasona (clenyl spray 250mcg – 750mcg por via inalatória), para manter o adequado controle da doença, associado ao uso de terapia broncodilatadora de curta duração (salbutamol spray inalatório) caso necessário nas crises.

Os pacientes recrutados foram contatados por telefone ou pessoalmente pela pesquisadora responsável que os esclareceu sobre as condições nas quais se desenvolveria a pesquisa clínica. Aqueles que concordaram em participar do estudo foram convidados a comparecerem à Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) para se submeterem ao processo de seleção. Os pacientes foram orientados a suspenderem a medicação broncodilatadora de curta ação por um período de oito horas para a realização da espirometria e estarem em jejum de 8 horas que antecederesse a realização dos exames vinculados ao processo de seleção (Quadro 1), conforme data e o horário previamente estabelecido pela pesquisadora responsável.

Quadro 1 - Exames vinculados ao processo de seleção

Categoria	Exames
Análise hematológica	Hemoglobina; hematócrito; contagem total de leucócitos; contagem de glóbulos vermelhos; contagem de plaquetas, TPTA.
Análise Bioquímica	Creatinina, Uréia, Glicemia, TGO, TGP.
Sorologia	Beta HCG (para as mulheres no pré-estudo)
ECG	ECG padrão com 12 derivações
Espirometria	Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF ₁), Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF _{25-75%} da CVF) e a relação VEF ₁ / CVF

Os pacientes foram incluídos no estudo ao longo de um período de 24 meses e foram aceitos no estudo somente aqueles que preencheram os critérios de seleção, a juízo dos pesquisadores autorizados neste protocolo, com base na história médica, e exames laboratoriais que antecederam a admissão no estudo. Uma vez comprovado os critérios de inclusão, os pacientes foram submetidos a uma entrevista livre e foram esclarecidos de todas as dúvidas restantes, e após concordarem, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) para participação no estudo.

Todos os dados relacionados à avaliação médica, resultados de exames laboratoriais, eventos adversos, e qualquer outra informação considerada relevante

pelos investigadores foram registrados no Formulário para Relato de Caso (CRF) (APÊNDICE B).

3.4.1 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o paciente participasse do estudo:

- Pertencentes ao sexo masculino ou feminino com idade acima de 18 anos.
- Paciente com diagnóstico de asma crônica estável participantes do Programa Nacional de Asma, mantido regularmente sob tratamento medicamentoso com dipropionato de beclometasona (clenyl spray 250mcg – 750mcg por via inalatória), um derivado cortisônico com atividade tópica antiinflamatória e antialérgica podendo ter sido associado ao uso de terapia broncodilatadora de curta duração (salbutamol spray inalatório) conforme prescrição médica.
 - Apresentou estabilidade clínica e hemodinâmica
 - Paciente foi capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agiu de acordo com os requerimentos de todo o protocolo
 - Concordou livremente e assinou o Termo de Consentimento, após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido esclarecidos, antes de qualquer procedimento

3.4.2 Critérios de exclusão

Qualquer um dos seguintes critérios excluiu o paciente do estudo:

- Paciente tem hipersensibilidade conhecida ao Cumaru ou demais constituintes da formulação e história de reações adversas graves.

- História atual ou recente (nos últimos 12 meses) de abuso de drogas/medicamentos ou álcool.
- Pacientes diabéticos ou pacientes com história de hemorragias e/ou discrasias sanguíneas, hipoprotobinemia .
- Pacientes fumantes com mais de 30 anos-maço de tabagismo
- Paciente tem diagnóstico de outras doenças respiratórias que não Asma e/ou infecção respiratória aguda das vias aéreas inferiores caracterizada por pelo menos dois dos três achados
 - Achados eletrocardiográficos que, a critério do investigador, não possibilitam recomendar sua participação no estudo.
 - Os resultados dos exames laboratoriais foram considerados, pelo investigador, clinicamente significativos para fins deste estudo.
 - Foi hospitalizado por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo.
 - Mulheres grávidas ou em período de lactação.
 - Uso de outros medicamentos experimentais no mês anterior ou intenção de usá-los no decorrer do estudo.
 - Pacientes que não pudessem suspender o uso de broncodilatadores de curta duração oito horas antes para a realização da espirometria no período pré-estudo, a critério do médico especialista.
 - Uso de narcóticos, corticóides orais, anticoagulantes, antibióticos ou oxigenioterapia no decorrer do estudo.
 - História atual ou recente de doença hepática, renal, cardiovascular não adequadamente controlada.
 - Teve qualquer condição que o investigador julgasse relevante para a não participação do estudo.

3.4.3 Critérios de retirada

O paciente seria retirado do estudo caso não desejasse continuar por razões pessoais, ou mesmo sem motivo; e/ou devido aos eventos adversos do fitoterápico; e/ou não desejou permanecer por razões outras que não efeitos adversos, por exemplo, indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

O investigador poderia retirar o paciente do estudo por uma das seguintes razões: a) resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão em ocasião subsequente; b) paciente engravidasse ou demonstrasse desejo de engravidar no decorrer do estudo; c) não aderência às exigências do protocolo; d) eventos adversos e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade ocorridos durante o estudo; e) doença intercorrente requerendo medicação, a critério do médico responsável; f) agudização da doença com necessidade de hospitalização, uso de narcóticos, corticosteróides orais, antibióticos ou oxigenioterapia, a critério do médico responsável; g) qualquer outra condição que, a juízo do investigador, fosse do interesse para manutenção da saúde do paciente.

3.5 Fitoterápico em estudo

Nesse estudo foram utilizados dois produtos, o xarope de Cumaru (Figura 2) e um Placebo (Figura 3) ambos formulados pela Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará, responsável pela fabricação e controle de qualidade dos mesmos. Utilizou-se como controle de qualidade o doseamento de cumarina presente no Xarope obtido da casca de *Amburana cearensis* (Fr. All) uma vez que diversas atividades farmacológicas tem sido atribuídas à mesma tais como: antitussígena (SUTTIE, 1987), hipotensiva (HUANG *et al.*, 1992), antimicrobiana (MICHAELI *et al.*, 1970), antiinflamatória (PAYA; HALLIWEL; HOULT, 1992), atividades antitumorais (MARSHALL *et al.*, 1987) relaxante da musculatura lisa e cardíaca e atividade antiespasmódica (ROBBERT *et al.*, 1996). A Tabela 1 apresenta as especificações das formulações empregadas na avaliação da eficácia terapêutica do xarope de Cumaru.



Figura 2 - Produto Teste (Cumaru)



Figura 3 - Produto Placebo

QUADRO 2 – Especificações das formulações do produto teste (Cumaru) e do placebo empregados no ensaio clínico

ESPECIFICAÇÕES	CUMARU 5% <i>Amburana cearensis</i> Fr. All	PRODUTO PLACEBO
Forma farmacêutica	Xarope	Xarope Simples Essencial
Volume	100mL + 5% do extrato hidroalcoólico	100mL + 5%
Fármaco	0,15mg/mL de Cumarina	Ausente
Cor	Levemente turva, amarelada	Levemente turva, amarelada
Odor	Característico	Característico
Sabor	Doce aromático	Característico
Limpidez	Solução Límpida	Solução Límpida
Viscosidade	43,8cP	44,0cP
Densidade	1,2379 g/mL	1,2410 g/mL
pH	6,0	6,3
Lote	0705016/XCM	0706018/XCM
Data de Fabricação	31/05/07	19/06/2007
Fabricante	Laboratório da Farmácia Escola UFC	Laboratório da Farmácia Escola UFC

3.6 Delineamento do estudo

O estudo foi delineado de forma a permitir que se obtivesse uma avaliação da eficácia terapêutica e a ocorrência de eventos adversos com o uso do Xarope de Cumaru em portadores de Asma. O ensaio clínico foi composto de três etapas: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. Os pacientes que foram incluídos no estudo receberam no dia da randomização quantidade de medicamento suficiente para 15 dias de tratamento e foram orientados a iniciarem o uso do xarope na dose de 15 mL a ser ingerida três vezes ao dia sendo a primeira pela manhã, a segunda à tarde e a terceira à noite, durante um período de 15 dias consecutivos. Os pacientes foram orientados a manterem o uso regular com a beclometasona (clenyl spray 250mcg – 750mcg por via inalatória, conforme prescrição médica durante o tratamento com o xarope.

3.6.1 Pré-tratamento (1ª Visita –UNIFAC)

A primeira visita a UNIFAC teve como propósito esclarecer os pacientes sobre o objetivo e as características do estudo. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE e em seguida, eram realizados os exames vinculados ao processo de seleção pré-estabelecidos.

Nessa etapa, os pacientes eram submetidos a uma avaliação médica inicial para conhecimento do estado de saúde. Também eram realizados o eletrocardiograma (ECG) e a primeira coleta de exames laboratoriais para verificar a ocorrência de alterações sanguíneas e enfermidades concomitantes que pudessem interferir no resultado do estudo e reduzir a segurança da pesquisa. Os exames laboratoriais realizados eram: Análise Hematológica: Hemoglobina, Hematócrito, Contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas. Análise Bioquímica: Uréia, Creatinina, Glicemia, Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), Tempo de Protrombina (TP), Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada (TPTA). A sorologia para gravidez, Beta-HCG, foi realizada para as mulheres no pré-estudo e pós-estudo.

Posteriormente os pacientes realizavam a espirometria e respondiam ao questionário doença-específico de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas -AQLQ(S)(S) (JUNIPER et al., 2002).

3.6.2 Randomização (2ª Visita –UNIFAC)

Os pacientes avaliados que preencheram os critérios de inclusão no estudo baseado na história clínica, exame físico, resultados dos exames laboratoriais foram comunicados por telefone da sua inclusão na pesquisa e foram orientados a comparecerem à Unidade de Farmacologia Clínica na data e horário previamente estabelecido pela pesquisadora responsável. Nessa etapa os pacientes foram randomizados em dois grupos: Grupo teste, que recebeu o Xarope de Cumaru e Grupo Placebo que recebeu o placebo. Utilizou-se para randomização dos pacientes a metodologia de sorteio, através de envelopes opacos lacrados. O sorteio e a alocação dos pacientes em um dos dois grupos de tratamento foram feitos por um dos investigadores que não participou das medidas de efeito terapêutico, caracterizando assim, um estudo duplo-cego, onde há mascaramento do voluntário e do pesquisador, o qual representa o padrão-ouro nos estudos de eficácia terapêutica (SYKES, 2008). Após randomização o paciente ingressou no período de tratamento. Para tanto, os pacientes receberam gratuitamente do responsável pela randomização sete frascos do xarope (placebo ou teste), quantidade necessária para o todo o período de tratamento.

As instruções quanto à administração do xarope foram fornecidas verbalmente, pela pesquisadora responsável, utilizando-se de linguagem clara e simples, bem como por meio de informações por escrito (APENDICE C). Os pacientes também foram informados sobre as restrições de uso de medicamentos. Os pacientes foram orientados a retornarem a UNIFAC de Farmacologia após encerrado o tratamento com o Xarope em data e horário pré-estabelecidos, em jejum tendo suspenso a medicação broncodilatadora de curta ação por 8 horas para a realização dos exames de avaliação do pós-tratamento, bem como deveriam devolver os frascos vazios do xarope que foram utilizados.

3.6.3 Avaliação do tratamento (3ª Visita –UNIFAC)

Essa etapa foi realizada no primeiro dia após a finalização do tratamento de 15 dias com o xarope. Nessa etapa os pacientes foram investigados quanto à existência de eventos adversos e foram submetidos à nova avaliação clínica, coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, foram submetidos à espirometria e responderam ao questionário sobre Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas -AQLQ(S) - (JUNIPER ET al., 2002). O Quadro 02 mostra o esquema de visitas dos pacientes do ensaio clínico.

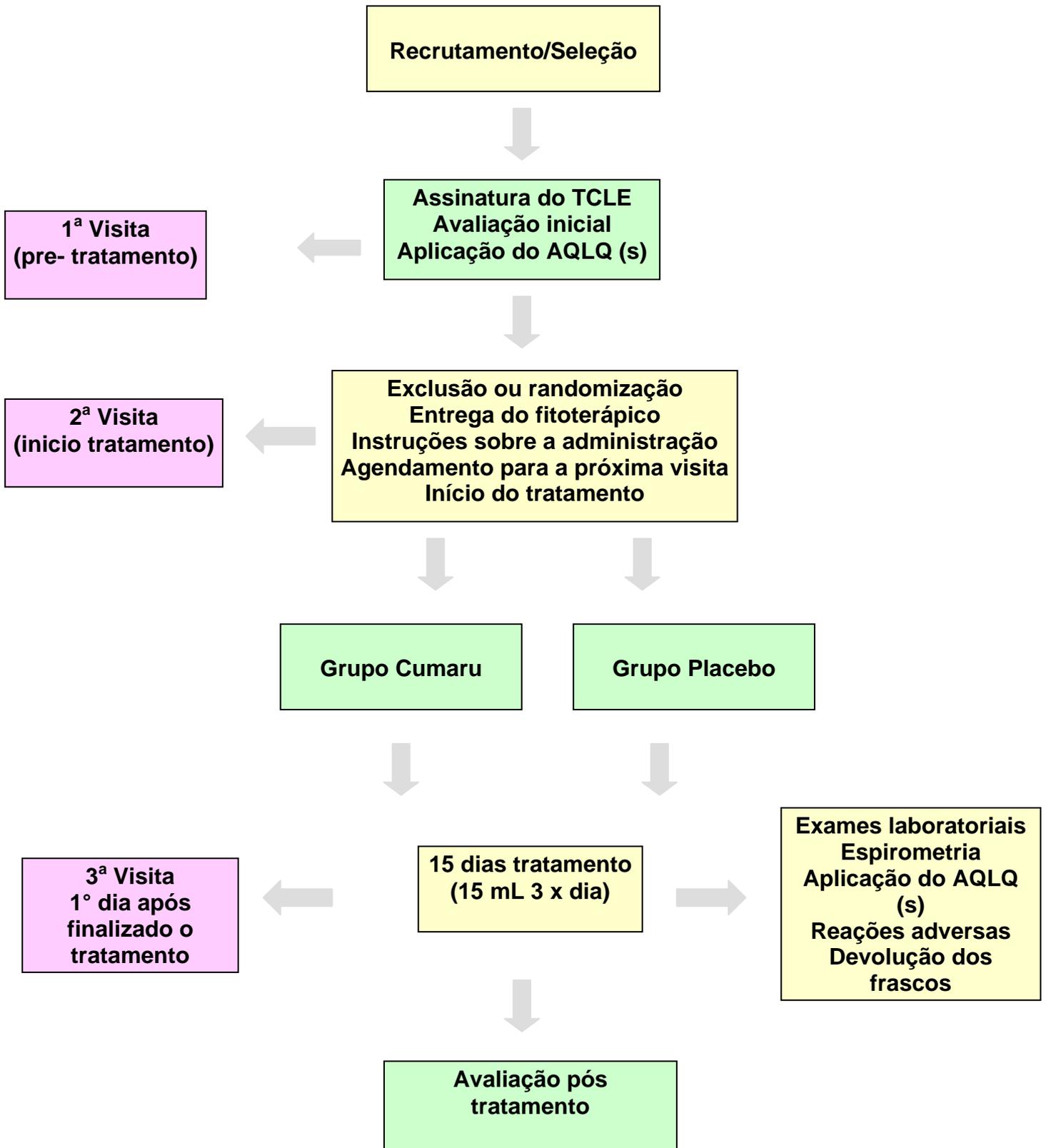


FIGURA 4 - Acompanhamento dos pacientes durante o ensaio clínico

3.7 Avaliação da eficácia

3.7.1 Desfecho clínico primário

O estudo teve como desfecho clínico primário a avaliação da qualidade de vida através da aplicação do questionário doença-específico, na versão traduzida para a língua portuguesa segundo metodologia internacionalmente aceita (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993) e validada para asmáticos brasileiros (SILVA; SILVA, 2007), o *The Asthma Quality of Life Questionay* - AQLQ(S) - desenvolvido em 1992 por Elizabeth Juniper (JUNIPER *et al.*, 1992), amplamente citado nos estudos de asma e cuja validade é adequada para uso em nossa população (DA SILVA; DA SILVA, 2007) (ANEXO A). Os pacientes foram solicitados a relembrem as experiências ocorridas durante as duas semanas que antecederam o estudo para responderem aos 32 itens agrupados em 4 domínios: limitação de atividades (11 itens), sintomas (12 itens) função emocional (5 itens) e estímulo ambiental (4 itens) que constituem o questionário. O AQLQ(S) foi administrado aos pacientes pela pesquisadora responsável, sendo todas as perguntas lidas com a maior padronização possível em conformidade com as instruções fornecidas pela própria autora do questionário original (JUNIPER *et al.*, 1994). O escore total do questionário representa a média aritmética de todos os itens, sendo o escore mínimo de 1 e o escore máximo de 7.

A eficácia global do xarope de Cumaru no tratamento da asma foi avaliada tomando-se como base a variação do escore global e de cada domínio do AQLQ(S). Assim, considerando-se que um aumento de 0,5 no escore é considerado como clinicamente relevante (JUNIPER *et al.*, 1994), definiu-se como melhora global da asma um aumento de pelo menos 0,5 em todos os domínios do AQLQ(S), bem como no escore global. Comparou-se então, entre os grupos, a proporção de pacientes que experienciaram melhora global, conforme definição acima.

Considerou-se a variação dos escores de cada domínio do AQLQ(S) verificada nos grupos, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento compreendendo valores no intervalo [-6, 6], em que -6

corresponde a máxima piora, zero representa quadro clínico inalterado e 6 denota a máxima melhora.

3.7.2 Desfecho clínico secundário

O desfecho secundário foi analisado mediante as provas de função pulmonar obtidas com espirômetro da marca COSMED, modelo Pony FX. Foram analisados os parâmetros espirométricos considerados como sendo os mais relevantes do ponto de vista de aplicação clínica. Tais parâmetros compreenderam a capacidade Vital Forçada (CVF), o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), o Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$ da CVF) e o índice de Tiffeneau (relação VEF_1/ CVF). Os volumes preditos dos parâmetros de função pulmonar utilizados foram derivados daqueles publicados por Pereira com padrões para a população brasileira (PEREIRA et al., 1992), e recomendados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2006).

3.7.2.1 Realização da espirometria

Para a realização do teste obedeceram-se as diretrizes do Consenso de Espirometria (1996). Os testes foram realizados sempre no período da manhã, inicialmente sem uso prévio de broncodilatador, e executados pelo mesmo avaliador sendo o espirômetro calibrado diariamente de acordo com as recomendações da ATS (1991).

O exame foi precedido de repouso de 5 a 10 minutos, sendo registrados inicialmente os dados do paciente referentes à idade, sexo, peso e altura a serem utilizados na obtenção dos valores previstos, para a população brasileira.

O paciente permaneceu sentado e foi orientado a retirar próteses orais, ou qualquer acessório que viesse a prejudicar a realização dos movimentos respiratórios, como por exemplo, coletes ou cintos ajustados. Em seguida, a avaliadora responsável explicou cuidadosamente o procedimento a ser realizado

utilizando um clipe nasal e um bocal para demonstrar a realização correta da técnica e as manobras a serem efetuadas.

Colocou-se então o clipe nasal e o paciente ajustou os lábios ao bocal de modo a não permitir escape de ar. A cabeça do paciente foi mantida em posição neutra e mais ou menos fixa, uma vez que a flexão e a extensão da cabeça reduzem e elevam respectivamente os fluxos expiratórios forçados iniciais por variação da rigidez traqueal. O paciente foi orientado a inspirar profundamente até nível de Capacidade Pulmonar Total (CPT) e em seguida a realizar uma expiração forçada sendo o mesmo estimulado vigorosamente para que o esforço fosse “explosivo” no início da manobra. Durante a expiração, o paciente foi encorajado para que a expiração fosse mantida pelo tempo necessário, de no mínimo 6 segundos. O teste foi repetido três vezes considerando-se que três curvas aceitáveis, sendo pelo menos duas reproduzíveis, são necessárias para interpretação fidedigna dos dados e que existe um efeito de aprendizado com a repetição das manobras.

3.8 Avaliação da segurança das formulações testadas

3.8.1 Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica teve como objetivo identificar o estado de saúde do paciente, sendo investigada a existência de comorbidades, uso de terapia medicamentosa, estabilidade emocional, abuso de drogas/medicamentos ou álcool, entre outros fatores que pudessem interferir no estudo. Durante a avaliação clínica, também foram verificados a pressão arterial, a frequência cardíaca, o peso, a estatura e calculado o índice de massa corpórea (IMC). A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites: 100-150 mmHg para a sistólica e 60-90 mmHg para a diastólica. O pulso dentro de 50-100 bpm foi considerado normal.

Os exames laboratoriais eram coletados e analisados pelo Laboratório Louis Pasteur. Os resultados da avaliação hematológica e bioquímica foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo

laboratório. Para resultados numéricos, os valores até 10% fora da faixa de normalidade declarada serão ainda considerados como “normais”.

Os exames eletrocardiográficos eram analisados por um médico cardiologista para exclusão de voluntários portadores de cardiopatias, sendo aceitos os eletrocardiogramas cujos achados específicos foram julgados como normais ou anormais não clinicamente significativos.

3.8.2 Eventos adversos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) reação adversa a medicamentos (RAM) representa qualquer alteração prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e/ou tratamento de alguma enfermidade (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

Qualquer evento adverso ocorrendo durante o período de estudo, foi registrado em detalhes na página apropriada da ficha clínica (CRF), independentemente de estarem ou não relacionadas com a administração do fitoterápico. As perguntas realizadas para saber se os voluntários tiveram algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?" Foi solicitado ao voluntário que relatasse qualquer evento adverso, o dia da manifestação e se foi necessário usar medicação adicional.

Os eventos adversos foram classificados quanto à intensidade como leve, quando facilmente tolerado; moderado, desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas; e severo, se impossibilita à realização das atividades cotidianas normais.

Para a classificação dos eventos adversos, quanto à relação de causalidade, foram utilizados os critérios descritos a seguir propostos por Guzzo (2004).

O evento é atribuído quando: (1) existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com sequência temporal plausível após a administração do medicamento; (4) não há fatores

alternativos que podem ter causado o evento observado; (5) houve melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista; (6) o voluntário já apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico ou (7) a reação reapareceu quando se readministrou o medicamento.

O evento é provável quando: (1) existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com sequência temporal plausível após a administração do medicamento; (4) não há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado, ou (5) houve melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista, porém (1) o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e (2) a reação não reapareceu quando se readministrou o medicamento.

O evento é possível quando: (1) existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com sequência temporal plausível após a administração do medicamento, entretanto (4) há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; (5) não há melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista; (6) o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e (7) a reação não reapareceu quando se readministrou o medicamento.

O evento é classificado como não atribuído quando: (1) não existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) não há provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com sequência temporal improvável após a administração do medicamento; (4) há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; (5) não há melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista; (6) o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de

medicamentos do mesmo grupo farmacológico e (7) a reação não reapareceu quando se readministrou o medicamento.

3.9 Restrições durante o estudo

Todos os pacientes do estudo foram informados que qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não podem ser tomados de forma regular por no mínimo uma semana antes do início do estudo, salvo quando permitido pelo investigador clínico.

Durante a fase de administração da medicação, os voluntários não puderam fazer uso dos medicamentos relacionados no Apêndice B. A adesão e a restrição quanto ao uso de medicamentos foi realizada utilizando os registros feitos no diário do paciente.

Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o investigador clínico poderia decidir administrar medicações as quais considere absolutamente necessárias para o bem estar dos voluntários. Neste caso, o uso da medicação também deveria ser registrado.

3.10 Métodos estatísticos

As variáveis quantitativas, contínuas e discretas, foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Comparações intergrupos (Placebo *versus* Cumaru) em cada fase (pré e pós-estudo) foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Comparações intragrupos, ou seja, entre as duas fases (pré e pós-estudo) num mesmo grupo, foram realizadas pelo teste *t* para variáveis não

emparelhadas (dados paramétricos) ou pelo teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas) (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Variáveis qualitativas nominais foram expressas como frequência absoluta e relativa e analisadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do qui-quadrado. Variáveis qualitativas ordinais, por sua vez, foram expressas como mediana e intervalo interquartil e analisadas pelo teste de Mann-Whitney (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995). Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativa um valor P bicaudal menor que 0,05.

O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

3.11 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, com o respectivo protocolo clínico bem como o TCLE foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde/MS (ANEXO B). Nenhuma das etapas dos ensaios clínicos foi iniciada antes da aprovação do protocolo experimental pelo Comitê de Ética e todos os consentimentos dos voluntários foram obtidos por escrito após orientação sobre riscos e benefícios dos estudos.

O ensaio clínico realizado foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões, assim como as regulamentações locais (Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS-MS). Todos os investigadores e instituições envolvidas se comprometeram a permitir a realização de auditorias oficiais, revisão por parte do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso fosse necessário, o acesso aos dados brutos, única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo. Não obstante, este direito de acesso implica a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações assim obtidas somente poderão ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o

sigilo quanto à identidade dos voluntários. Os pacientes que participaram do estudo não receberam ressarcimento. Entretanto, receberam gratuitamente o Xarope em quantidade suficiente para o período de 15 dias de tratamento e ajuda de custo para o deslocamento de cada etapa de avaliação realizada na Unidade de Farmacologia Clínica em data e horário previamente estabelecido. Ressalta-se que após ter sido submetido à coleta de sangue em jejum para a realização dos exames laboratoriais, os pacientes receberam gratuitamente um lanche na própria UNIFAC.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes

Foram triados 67 pacientes adultos, pertencentes ao sexo feminino e masculino, com diagnóstico de asma, assistidos regularmente no ambulatório de Asma do Hospital Dr. Carlos Alberto Sturdut Gomes e do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, durante o período de Junho de 2007 a Novembro de 2008. Na avaliação pré-estudo foram excluídos 20 pacientes por apresentarem condições que o investigador julgou como sendo relevantes para a não participação do estudo ou não preencheram os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

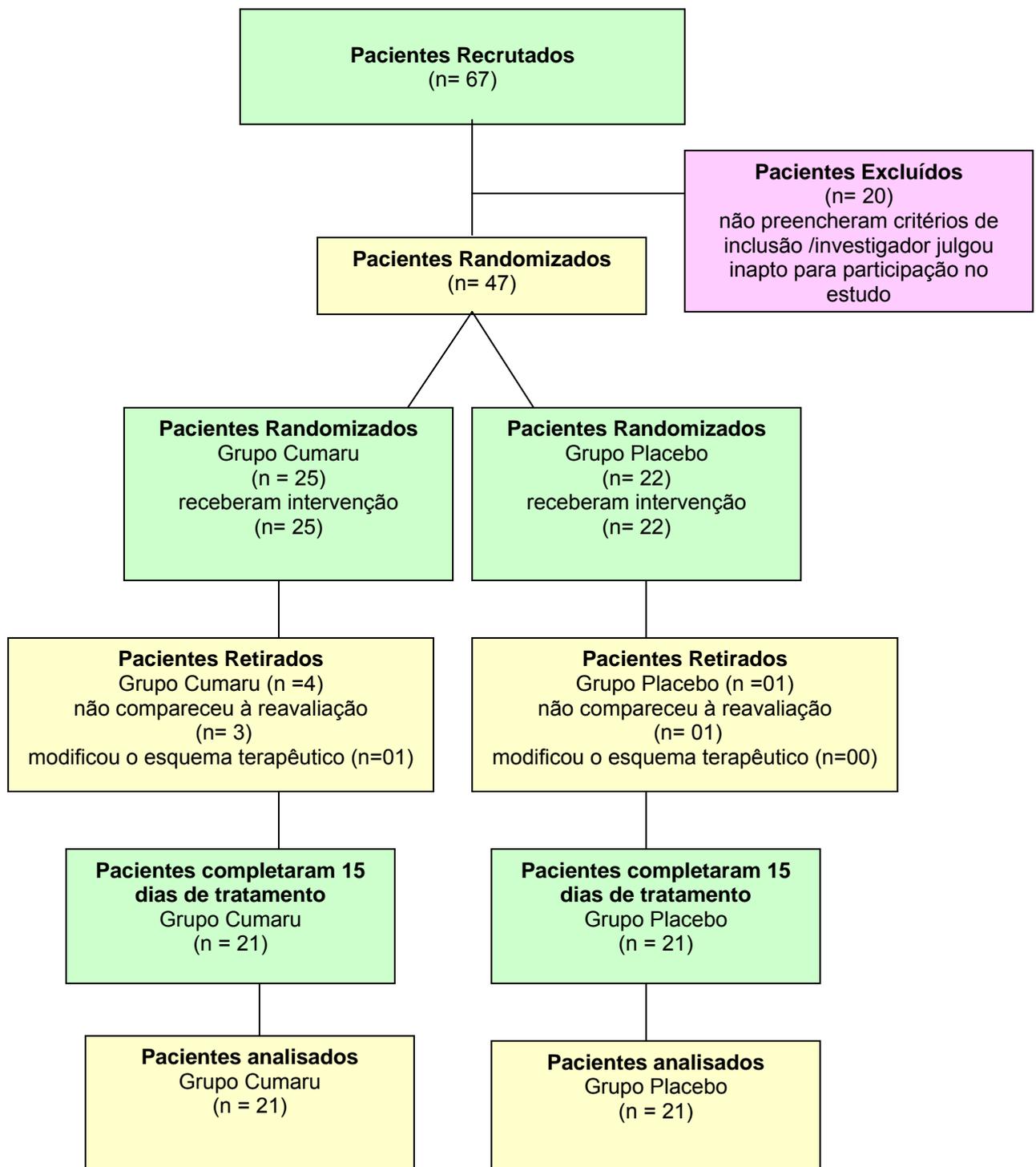
Dos pacientes que preencheram os critérios de seleção, 47 foram randomizados entre os grupos Cumaru e Placebo para a avaliação da eficácia terapêutica. Cinco pacientes foram retirados do estudo, sendo 4 pacientes pertencentes ao grupo Cumaru e um paciente pertencente ao grupo placebo. No grupo Cumaru os pacientes de número 14, 48 e 51 foram retirados do estudo por não terem comparecido a avaliação pós-tratamento enquanto o paciente de número 60 foi retirada por ter modificado o esquema terapêutico estabelecido no protocolo do estudo. Já no grupo placebo, a paciente de número 65 foi retirada por não ter comparecido a avaliação pós-tratamento. O estudo foi concluído com um total de 42 pacientes permanecendo 21 pacientes em cada grupo de tratamento (Figura 4). Foram, portanto, incluídos na análise somente os 42 pacientes que seguiram todo o protocolo experimental durante os 15 dias de tratamento, uma vez que voluntários que não tivessem participado de todas as etapas do ensaio clínico teriam dados incompletos que impossibilitariam comparações estatísticas entre as fases do estudo (Figura 4).

4.2 Determinação do poder do estudo

O tamanho da amostra (21 pacientes em cada grupo) proporcionou um poder de 99% para detectar a diferença encontrada (1,562) entre os grupos Cumaru

(1,711) e Placebo (0,149) na variação do escore global de qualidade de vida, com uma confiança de 95%, considerando o desvio padrão da variação como sendo igual a 0,8. Ademais, tomando-se como base a variável eficácia global, o tamanho da amostra possibilitou um poder de 93% para detectar, com uma confiança de 95%, a diferença encontrada (52,38%) entre os grupos Cumaru (61,90%) e Placebo (9,52%).

Figura 5 – Organograma representando o acompanhamento dos pacientes, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.



Em relação à avaliação basal dos pacientes obtida na fase pré-estudo, as variáveis foram comparadas para avaliar a uniformidade da amostra. Os grupos não diferiram significativamente quanto ao gênero, IMC, VEF₁, PFE, uso de medicação resgate, escore global da qualidade de vida mensurado pelo AQLQ(S) e presença de HAS como co-morbidade (Tabela 2). Entretanto, constatou-se diferença estatisticamente significativa apenas em relação à idade, onde se observou que a média de idade nos pacientes do grupo Cumaru foi significativamente maior ($46,6 \pm 10,3$) anos que no grupo Placebo ($37,2 \pm 10,3$) anos.

Em relação ao gênero, a amostra se apresentou homogênea entre os grupos sendo observado que no grupo Cumaru 14,2% eram do sexo masculino e 85,7% do sexo feminino. No grupo Placebo 23,8% pertenciam ao sexo Masculino e 76,19% ao sexo feminino.

O IMC nos grupos Cumaru ($27,2 \pm 4,3$) Kg/m² e Placebo ($26,3 \pm 4,12$) Kg/m² apresentaram semelhante estatística, com $P = 0,2336$.

No tocante as variáveis espirométricas, não houve diferença estatisticamente significativa no VEF₁ verificado no grupo Cumaru ($83,452 \pm 25,0$) e observado no grupo Placebo ($82,9 \pm 17,3$) em relação ao percentual previsto. Resultado semelhante foi observado em relação ao Pico de Fluxo Expiratório, cuja média no grupo placebo foi de $4,765 \pm 1,090$ e no grupo Cumaru foi de $4,475 \pm 1,619$.

A frequência de uso da medicação resgate (broncodilatador inalatório) entre os pacientes dos grupos Cumaru e Placebo durante o período que antecedeu o tratamento, não evidenciou diferença estatística mediante análise dos dados.

O escore global de qualidade de vida avaliado através do AQLQ(S) também se mostrou semelhante entre o grupo e o grupo Cumaru ($4,310 \pm 1,195$) e Placebo ($4,512 \pm 1,136$).

Tabela 1 – Características basais dos pacientes estudados, obtidas na fase de pré-estudo. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Placebo e Cumaru em relação à idade, IMC, VEF₁, PFE e escore global do AQLQ(S) sendo expressos por média ± desvio padrão, enquanto a análise das variáveis gênero, uso de medicação resgate e presença de HAS foi realizada pelo teste exato de Fisher e expressos como proporção. Constatou-se diferença estatisticamente significativa apenas em relação à idade.

Característica	Grupo Placebo	Grupo Cumaru
Tamanho da amostra	21	21
Idade (anos) ^a	37,2 ± 10,319	46,6 ± 10,3**
Gênero ^b	M = 5/21 (23,8%) F = 16/21 (76,1%)	M = 3/21 (14,2%) F = 18/21 (85,7%)
IMC (kg/m ²) ^c	26,3 ± 4,1	27,2 ± 4,3
VEF ₁ (%) ^d	82,9 ± 17,3	83,4 ± 25,0
PFE (l/s) ^e	4,7 ± 1,0	4,4 ± 1,6
Uso de medicação resgate ^f	20/21 (95,24%)	19/21 (90,48%)
AQLQ(S) (escore global) ^g	4,5 ± 1,1	4,3 ± 1,1
HAS ^h	4/21 (19,05%)	6/21 (28,57%)

a) Média ± desvio padrão. **P = 0,0054 (teste *t*). b) M: masculino; F: feminino. P = 0,6965 (teste de Fisher).c) Média ± desvio padrão. P = 0,4874 (teste *t*).d) Média ± desvio padrão. P = 0,9426 (teste *t*).e) Média ± desvio padrão. P = 0,5000 (teste *t*).f) Uso de medicação resgate P = 1,00 (teste de Fisher).g) Média ± desvio padrão. P = 0,5770 (teste *t*).h) HAS: hipertensão arterial sistêmica. P = 0,7186 (teste de Fisher).

No que se refere aos aspectos sócio-demográficos, todos os pacientes eram procedentes da cidade de Fortaleza. Quanto ao grau de instrução, 4,7% afirmaram ter ensino fundamental incompleto e 54,7% completaram o ensino fundamental. Completaram o ensino médio 38,0% dos pacientes. Em menor percentagem, 2,3% ainda não haviam concluído o ensino superior. Entre os pacientes participantes do estudo, 21,4% eram solteiros, 66% eram casados, 7,1% viúvos e apenas 4,7% divorciados (Tabela 3).

Em relação ao exercício da atividade profissional, observou-se um predomínio de pacientes que desenvolviam atividades profissionais no ambiente extradomiciliar correspondendo a 52,4%. Aqueles cujas atividades eram realizadas no próprio lar perfizeram 35,7% da amostra. Pensionistas e aposentados representou 4,7% dos pacientes sendo o mesmo percentual encontrado naqueles pacientes que no momento do estudo estavam desempregados, sem exercer nenhuma atividade profissional.

Tabela 2 – Caracterização sócio-demográfica dos pacientes participantes do ensaio clínico de avaliação da eficácia terapêutica do xarope de Cumaru como terapia complementar na Asma.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Número de voluntários		
Grupo Placebo	21	50,0
Grupo Cumaru	21	50,0
Procedência		
Fortaleza	42	100
Interior	00	
Grau de instrução		
Ensino fundamental incompleto	02	4,7
Ensino fundamental completo	23	54,0
Ensino médio completo	17	40,3
Estado civil		
Solteiro	09	21,4
Casado	28	66,0
Viúvo	03	7,1
Divorciado	02	4,7
Profissão		
Prendas do lar	15	35,7
Costureira	04	9,5
Confeiteira	02	4,7
Operária	03	7,1
Operadora de telemarketing	02	4,7
Faxineira, zelador	04	9,5
Assistente de cobrança	01	2,3
Comerciante	04	9,5
Manicure	01	2,3
Vigia	01	2,3
Estudante	01	2,3
Aposentado, pensionista	02	4,7
Desempregado	02	4,7

4.3 Avaliação da qualidade de vida conforme o AQLQ(S)

4.3.1 Domínio sintomas

Ao se analisar a qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio sintomas do AQLQ(S), verificou-se que o escore relativo ao grupo Cumaru foi significativamente maior que o referente ao grupo Placebo no pós-tratamento ($P < 0,0001$). Constatou-se ainda que, no grupo Cumaru, o escore verificado no pós-tratamento foi significativamente maior que o mensurado no pré-tratamento ($P < 0,0001$) (Figura 6).

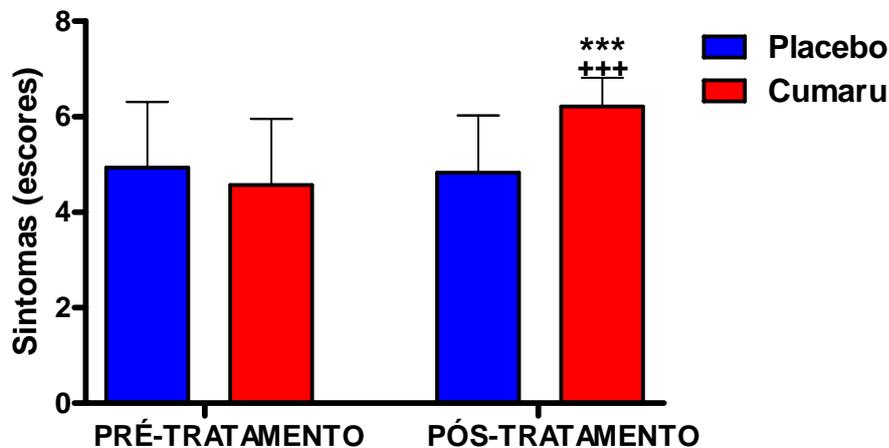


Figura 6 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio sintomas do AQLQ(S). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$: Cumaru > Placebo pós-tratamento +++ $P < 0,0001$: pós-tratamento > pré-tratamento.

Ao se avaliar a variação dos escores do domínio sintomas do AQLQ(S) verificada nos grupos, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento, verificou-se que o escore relativo ao grupo Cumaru ($1,643 \pm 1,083$) foi significativamente maior ($P < 0,0001$) que o referente ao grupo

Placebo ($-0,107 \pm 0,633$), ou ainda, que o tratamento com Cumaru aumentou, em média, o escore do domínio sintomas do AQLQ(S) em 1,643, denotando melhora clínica, enquanto o Placebo reduziu, em média, tal escore em 0,107 (valor negativo) (Figura 7, Tabela 3).

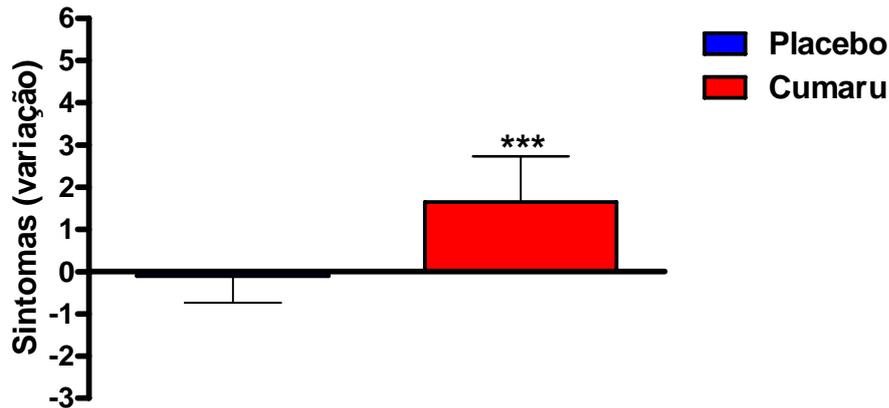


Figura 7 – Variação dos escores do domínio sintomas do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$ Cumaru $> (1,643) >$ Placebo $(-0,107)$.

Tabela 3 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio sintomas do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-tratamento	4,94 ± 1,38	4,57 ± 1,38	0,37	-0,50 a 1,23	P=0,3966
Pós-tratamento	4,83 ± 1,20	6,21 ± 0,60	-1,38	-1,98 a -0,79	P<0,0001
Diferença (intragrupo)	0,11	-1,64			
IC 95% (intragrupo)	-0,18 a 0,39	-2,14 a -1,15			
Significância (intragrupo)	P=0,4466	P<0,0001			

4.3.2 Domínio limitação das atividades

A avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ(S) detectou que o escore relativo ao grupo Cumaru foi significativamente maior que o referente ao grupo Placebo no pós-tratamento ($P < 0,0001$). Constatou-se ainda que, no grupo Cumaru, o escore verificado no pós-tratamento foi significativamente maior que o mensurado no pré-estudo ($P < 0,0001$) (Figura 8).

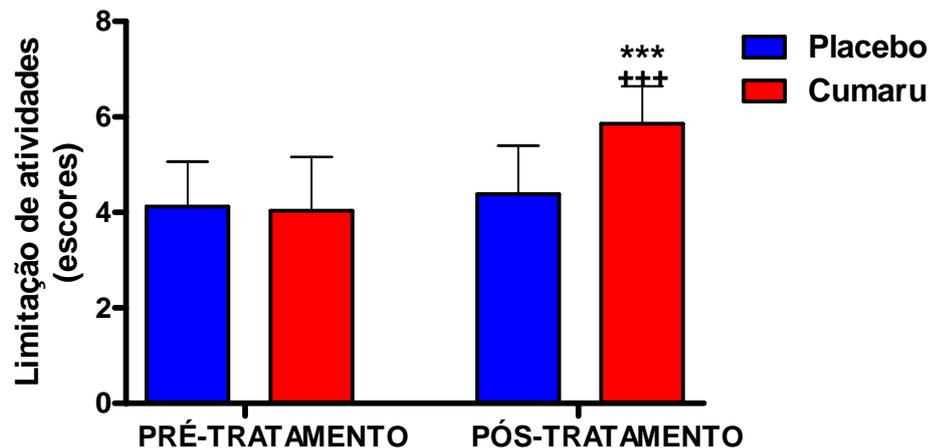


Figura 8 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ(S). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$: Cumaru > Placebo (pós-tratamento). ++ $P < 0,0001$: pós-tratamento > pré-tratamento (Cumaru).

Em relação a variação dos escores do domínio limitação de atividades do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru e definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento. Observou-se que o escore relativo ao grupo Cumaru ($1,818 \pm 0,821$) foi significativamente maior ($P < 0,0001$) que o referente ao grupo Placebo ($0,260 \pm 0,599$); ou ainda, que o tratamento com Cumaru aumentou, em média, o escore do domínio limitação de atividades do

AQLQ(S) em 1,818, denotando melhora clínica, enquanto o Placebo aumentou, em média, tal escore em apenas 0,260 (Figura 9, Tabela 4).

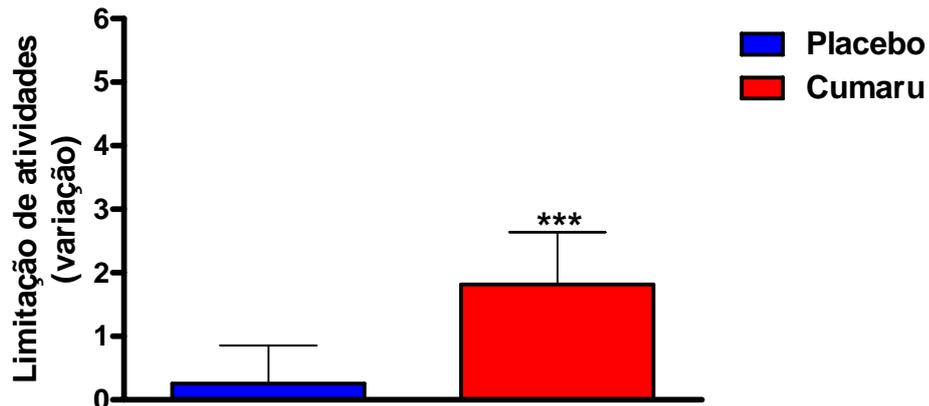


Figura 9 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ(S). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$ Cumaru (1,818) > Placebo (0,260).

Tabela 4 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio limitação de atividades do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-tratamento	4,12 ± 0,94	4,04 ± 1,13	0,08	-0,56 a 0,73	P=0,7986
Pós-tratamento	4,38 ± 1,01	5,86 ± 0,78	-1,48	-2,04 a -0,91	P<0,0001
Diferença (intragrupo)	-0,26	-1,82			
IC 95% (intragrupo)	-0,53 a 0,01	-2,19 a -1,44			
Significância (intragrupo)	P=0,0608	P<0,0001			

4.3.3 Domínio função emocional

Quando a qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru foi avaliada nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio função emocional do AQLQ(S), constatou-se que o escore relativo ao grupo Cumaru foi significativamente maior que o referente ao grupo Placebo no pós-tratamento ($P = 0,0028$). Verificou-se também que no grupo Cumaru, o escore verificado no pós-tratamento foi significativamente maior que o mensurado no pré-tratamento ($P = 0,0003$) (Figura 10).

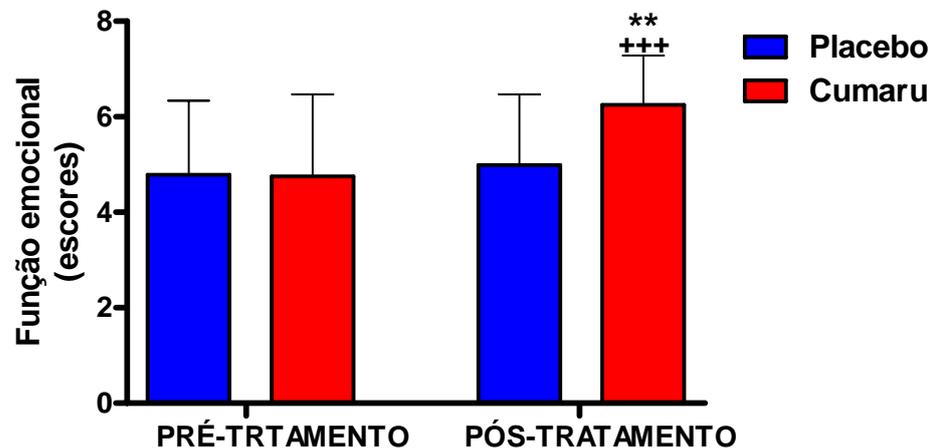


Figura 10 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio função emocional do AQLQ(S). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$: Cumaru > Placebo (pós-tratamento). ++ $P < 0,0001$: pós-tratamento > pré-tratamento (Cumaru).

A variação dos escores do domínio função domínio função emocional do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru mensurados nas fases pré e pós-tratamento onde o escore relativo ao grupo Cumaru ($1,495 \pm 1,591$) foi significativamente maior ($P = 0,0016$) que o referente ao grupo Placebo ($0,210 \pm 0,714$) (Figura 6); ou ainda, que o tratamento com Cumaru aumentou, em média, o escore do domínio função emocional do AQLQ(S) em 1,495, denotando melhora

clínica, enquanto o Placebo aumentou, em média, tal score em apenas 0,210 (Figura 11, Tabela 5).

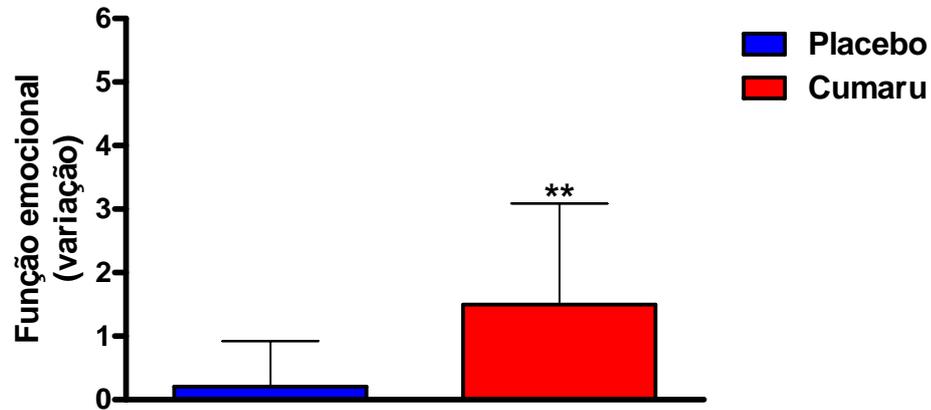


Figura 11 – Variação dos escores do domínio função emocional do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. **P = 0,0016: Cumaru (1,495) > placebo (0,210).

Tabela 5 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio função emocional do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré- tratamento	4,78 ± 1,55	4,75 ± 1,72	0,03	-0,99 a 1,05	P=0,9552
Pós- tratamento	4,99 ± 1,48	6,25 ± 1,03	-1,26	-2,05 a -0,46	P=0,0028
Diferença (intragrupo)	-0,21	-1,50			
IC 95% (intragrupo)	-0,53 a 0,12	-2,22 a -0,77			
Significância (intragrupo)	P=0,1938	P=0,0003			

4.3.4 Domínio estímulo ambiental

A avaliação da qualidade de vida nos pacientes de ambos os grupos, nas fases pré e pós-tratamento conforme o domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) demonstra que o escore relativo ao grupo Cumaru foi significativamente maior que o referente ao grupo Placebo no pós-tratamento ($P = 0,0431$) (Figura 12). Constatou-se ainda que, no grupo Cumaru, o escore verificado no pós-estudo foi significativamente maior que o mensurado no pré-tratamento ($P < 0,0001$).

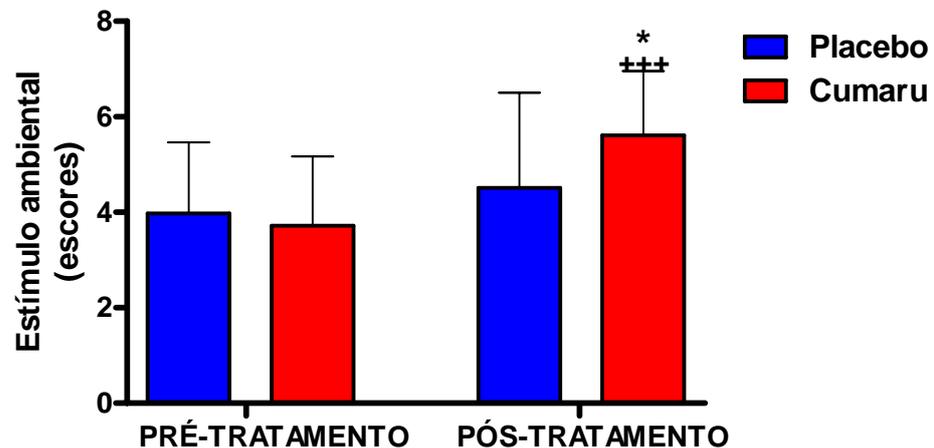


Figura 12 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio estímulo ambiental do AQLQ(S). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$: Cumaru>Placebo (pós-tratamento).++ $P < 0,0001$: pós-tratamento>pré-tratamento (Cumaru).

A variação dos escores do domínio estímulo ambiental do AQLQ(S), definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento verificada nos grupos demonstra que o escore relativo ao grupo Cumaru ($1,893 \pm 1,221$) foi significativamente maior ($P = 0,0022$) que o referente ao grupo Placebo ($0,536 \pm 1,452$); ou ainda, que o tratamento com Cumaru aumentou, em média, o escore do domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) em 1,893, denotando

melhora clínica, enquanto o Placebo aumentou, em média, tal escore em apenas 0,536 (Figura 13, Tabela 6).

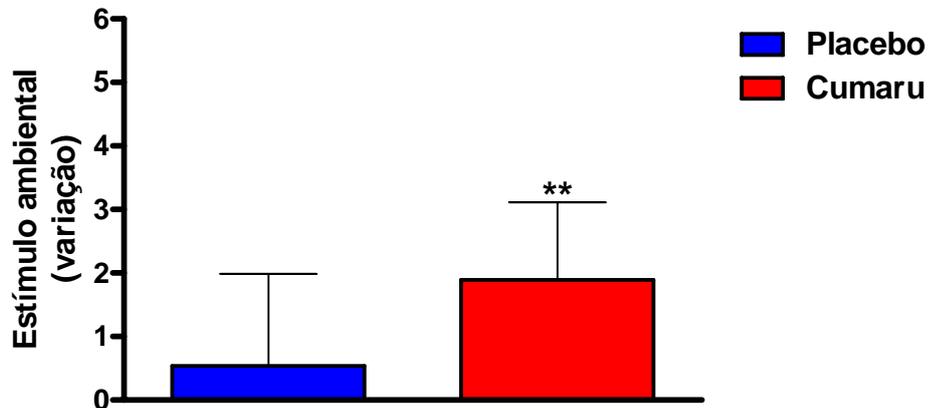


Figura 13 – Variação dos escores do domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. **P=0,0022 Cumaru (1,893) > grupo Placebo (0,536).

Tabela 6 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) dos escores do domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-estudo	3,98 ± 1,49	3,71 ± 1,45	0,26	-0,66 a 1,18	P=0,5674
Pós-estudo	4,51 ± 1,99	5,61 ± 1,35	-1,10	-2,15 a -0,04	P=0,0431
Diferença (intragrupo)	-0,54	-1,89			
IC 95% (intragrupo)	-1,20 a 0,12	-2,45 a -1,34			
Significância (intragrupo)	P=0,1064	P<0,0001			

4.3.5 Avaliação global da qualidade de vida

A avaliação global da qualidade de vida nos pacientes dos grupos estudados nas fases pré e pós-tratamento, de acordo com o instrumento AQLQ(S), detectou que o escore relativo ao grupo Cumaru foi significativamente maior que o referente ao grupo Placebo no pós-estudo ($P < 0,0001$). Adicionalmente a tais resultados, verificou-se que, no grupo Cumaru, o escore verificado no pós-tratamento foi significativamente maior que o mensurado no pré-tratamento ($P < 0,0001$) (Figura 14).

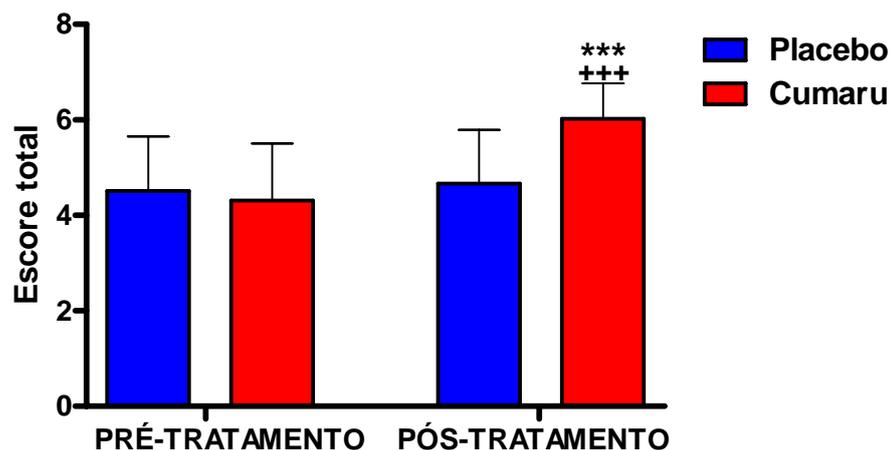


Figura 14 – Avaliação global da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o instrumento AQLQ(S). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. *** $P < 0,0001$: Cumaru>Placebo(pós-tratamento).++ $P < 0,0001$:pós-tratamento>pré-tratamento (Cumaru).

No tocante a variação do escore global de qualidade de vida, medido pelo AQLQ(S), verificada nos grupos, percebe-se que o escore relativo ao grupo Cumaru ($1,711 \pm 0,856$) foi significativamente maior ($P < 0,0001$) que o referente ao grupo Placebo ($0,149 \pm 0,470$); ou ainda, que o tratamento com Cumaru aumentou, em média, o escore global do AQLQ(S) em 1,711, denotando melhora clínica, enquanto o Placebo aumentou, em média, tal escore em apenas 0,149 (Figura 15, Tabela 7).

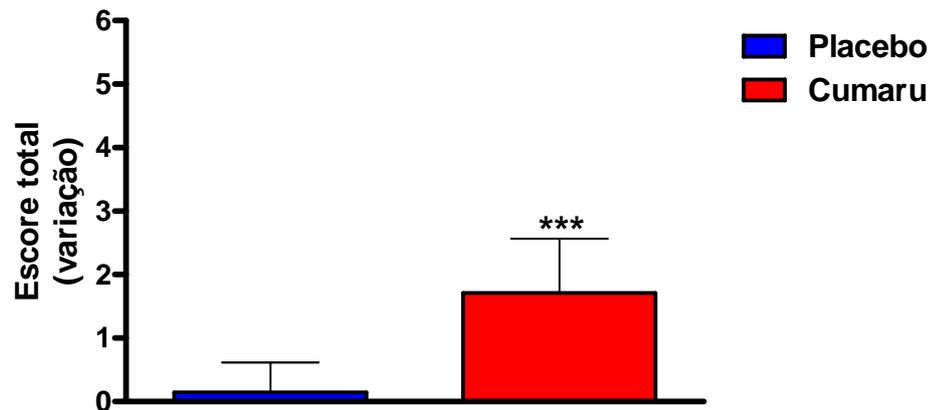


Figura 15 – Variação do escore global de qualidade de vida, medido pelo AQLQ(S), verificada nos grupos Placebo e Cumaru, definida como a diferença entre os valores mensurados nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. ***P < 0,0001 Cumaru (1,711) > Placebo (0,149).

Tabela 7 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do escore global de qualidade de vida, conforme o AQLQ(S), referentes às medições efetuadas em 21 pacientes, de ambos os grupos, em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumarú (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-tratamento	4,51 ± 1,14	4,31 ± 1,20	0,20	-0,52 a 0,93	P=0,5770
Pós-tratamento	4,66 ± 1,13	6,02 ± 0,74	-1,36	-1,95 a -0,76	P<0,0001
Diferença (intragrupo)	-0,15	-1,71			
IC 95% (intragrupo)	-0,36 a 0,07	-2,10 a -1,32			
Significância (intragrupo)	P=0,1624	P<0,0001			

Ao nível de significância de 5%, constatou-se que no grupo Cumaru a proporção de pacientes com melhora global da qualidade de vida foi significativamente maior (61,90%) que a verificada no grupo placebo (9,52%) P =

0,0009). De acordo com esses dados, houve um risco relativo de 6,500, ou seja, os pacientes tratados com o Xarope de Cumaru tiveram uma probabilidade 6,5 vezes maior de melhorarem da asma que os tratados com placebo (Tabela 08 , Figura 16).

Tabela 8 - Avaliação da eficácia global do xarope de Cumaru *versus* placebo no tratamento da asma, conforme a ocorrência de melhora global da qualidade de vida. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Constatou-se que no grupo Cumaru a proporção de pacientes com melhora global da qualidade de vida foi significativamente maior (61,90%) que a verificada no grupo placebo (9,52%; ***P = 0,0009).

Grupo	Melhora global da asma		Total
	Presente	Ausente	
Cumaru	13 (61,90%)	8	21
Placebo	2 (9,52%)	19	21
Total	15	27	42

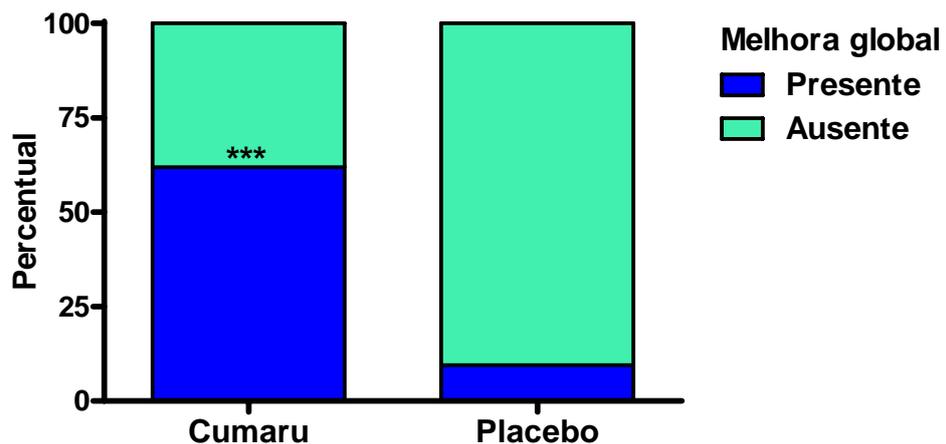


Figura 16 - Avaliação da eficácia global do xarope de Cumaru *versus* placebo no tratamento da asma, conforme a ocorrência de melhora global da qualidade de vida .

4.4 Avaliação da função pulmonar conforme parâmetros espirometricos

Os valores obtidos para a Capacidade Vital Forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, referentes às manobras efetuadas em 21 pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento não constatou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. A análise intragrupo também não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados (Figura 17, Tabela 9).

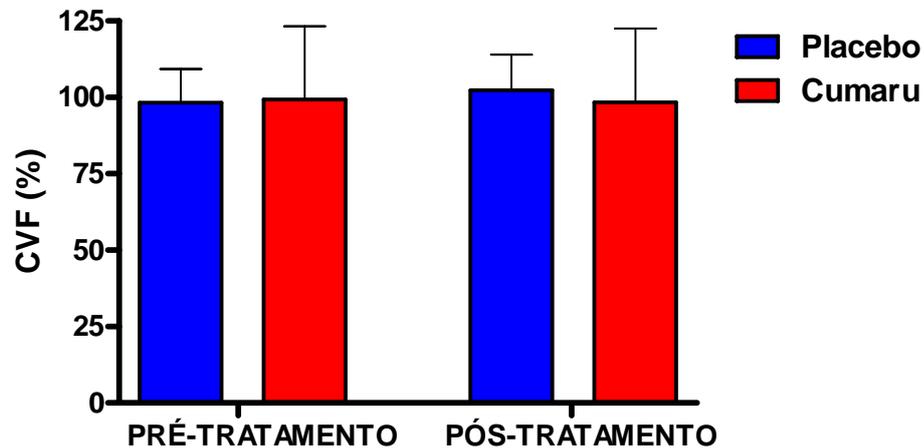


Figura 17 - Capacidade vital forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, mensurada nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase. Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados.

Tabela 9 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) da capacidade vital forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré- tratamento	98,28 ± 10,99	99,37 ± 23,90	-1,09	-12,69 a 10,52	P=0,8510
Pós- tratamento	102,37 ± 11,66	98,40 ± 24,16	3,97	-7,86 a 15,80	P=0,5014
Diferença (intragrupo)	-4,09	0,97			
IC 95% (intragrupo)	-8,59 a 0,42	-3,20 a 5,14			
Significância (intragrupo)	P=0,0730	P=0,6325			

No presente estudo o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), obtido no início da expiração forçada e expresso como percentual do previsto não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre o grupo Cumaru e o grupo Placebo em nenhuma das fases do estudo. Resultados semelhantes foram obtidos quando a análise foi realizada intragrupos (Figura 18, Tabela 10).

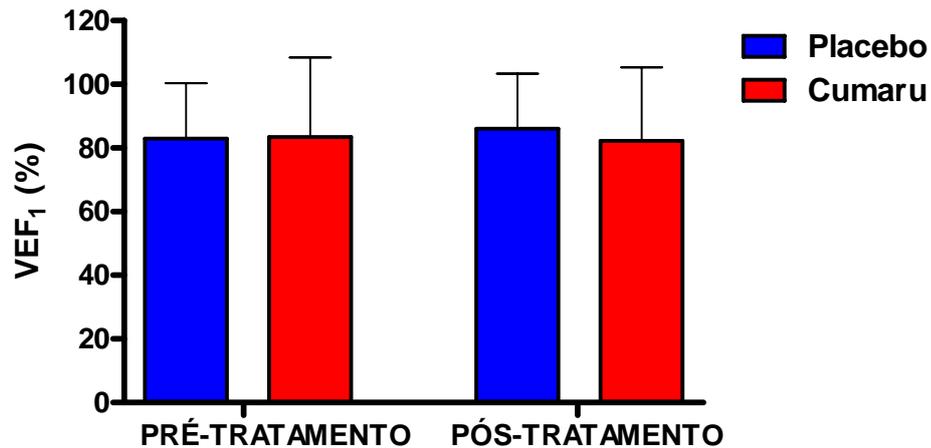


Figura 18 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. O teste de t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase. Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste t para dados emparelhados. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados.

Tabela 10 - Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-tratamento	82,97 ± 17,35	83,45 ± 25,02	-0,48	-13,91 a 12,94	P=0,9426
Pós-tratamento	86,04 ± 17,32	82,30 ± 23,09	3,75	-8,98 a 16,48	P=0,5552
Diferença (intragrupo)	-3,07	1,16			
IC 95% (intragrupo)	-9,41 a 3,27	-3,79 a 6,10			
Significância (intragrupo)	P=0,3245	P=0,6308			

A relação VEF_1/CVF (índice de Tiffeneau) em geral expressa como uma porcentagem, não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados (Figura 19, Tabela 11).

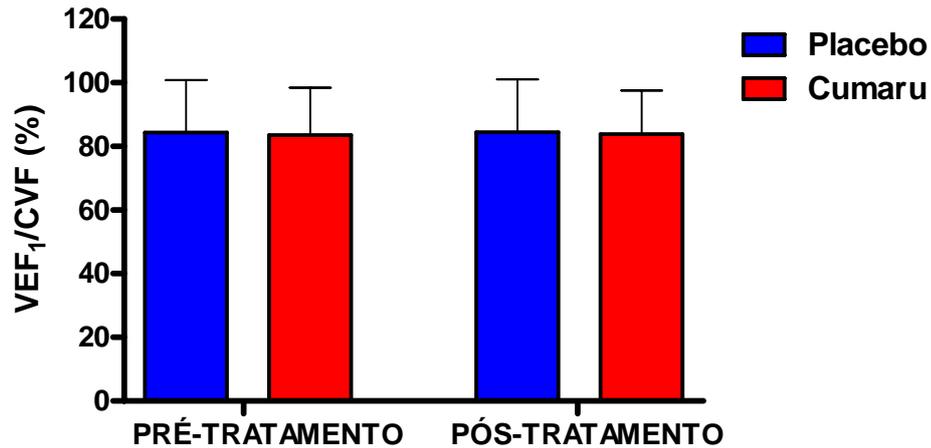


Figura 19 - Razão VEF_1/CVF (índice de Tiffeneau), expressa em termos percentuais, verificada nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos.

Tabela 11 - Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-estudo) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) da razão VEF_1/CVF (índice de Tiffeneau) referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-tratamento	84,40 ± 16,49	83,60 ± 14,85	0,80	-8,99 a 10,59	P=0,8697
Pós-tratamento	84,48 ± 16,61	83,85 ± 13,70	0,63	-8,87 a 10,12	P=0,8944
Diferença (intragrupo)	-0,08	-0,25			
IC 95% (intragrupo)	-3,45 a 3,30	-3,00 a 2,49			
Significância (intragrupo)	P=0,9613	P=0,8504			

O índice do fluxo expiratório forçado sobre os 50% intermediários da CVF ($FEF_{25-75\%}$), considerada também uma medida útil da obstrução das vias aéreas não sofreu modificações estatisticamente relevantes quando comparados entre o grupo Cumaru e Placebo nas fases pré e pós-tratamento. A análise intragrupo quando realizada nos períodos pré e pós-tratamento também não revelou diferenças estatisticamente significantes (Figura 20, Tabela 12).

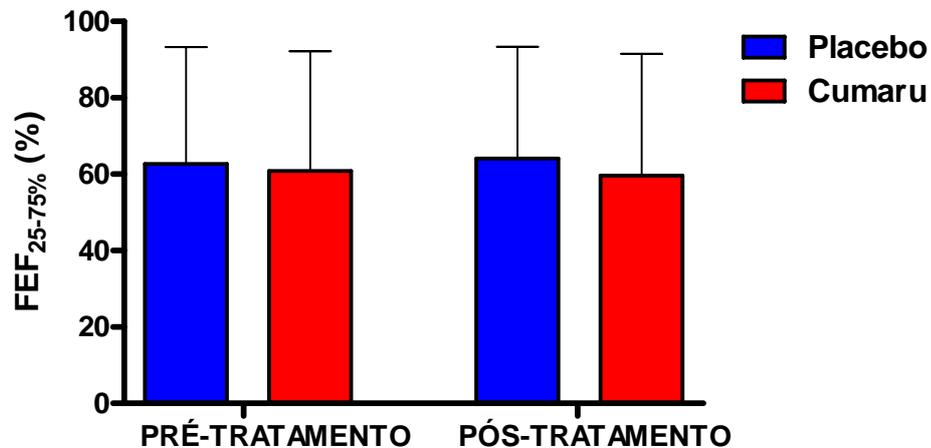


Figura 20 - Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase. Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados.

Tabela 12 – Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré – pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré- tratamento	62,73 ± 30,52	60,87 ± 31,34	1,87	-17,43 a 21,16	P=0,8460
Pós- tratamento	64,12 ± 29,22	59,62 ± 31,92	4,50	-14,59 a 23,59	P=0,6363
Diferença (intragrupo)	-1,39	1,25			
IC 95% (intragrupo)	-8,68 a 5,91	-4,24 a 6,74			
Significância (intragrupo)	P=0,6960	P=0,6407			

O pico de fluxo expiratório expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. A análise intragrupo também não detectou diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados (Figura 22, Tabela 13).

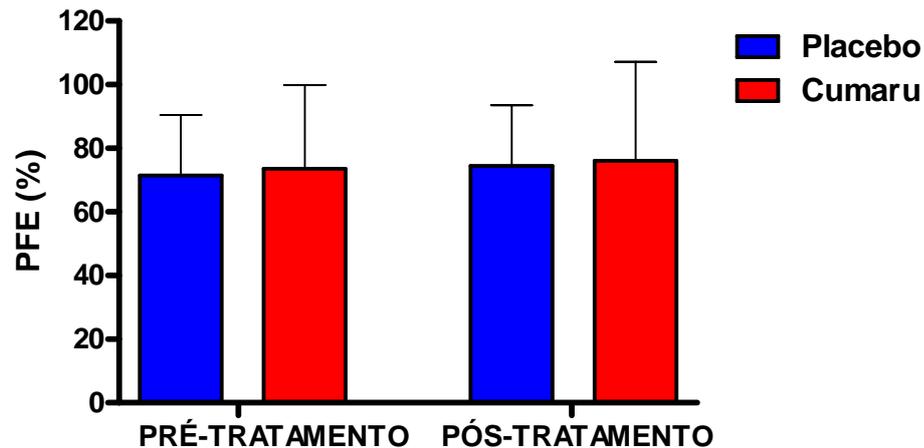


Figura 22 - Pico de fluxo expiratório (PFE), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos. O teste de *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase. Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo foram feitas pelo teste *t* para dados emparelhados. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados.

Tabela 13 - Valores da média, desvio padrão, diferença de médias (Placebo – Cumaru / pré e pós-tratamento) e IC 95% (intervalo de confiança de 95% das diferenças) do pico de fluxo expiratório (PFE), expresso como percentual do previsto, referentes às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo (Média ± DP)	Cumaru (Média ± DP)	Diferença (intergrupos)	IC 95% (intergrupos)	Significância (intergrupos)
Pré-tratamento	71,46 ± 18,95	73,53 ± 26,32	-2,07	-16,37 a 12,23	P=0,7712
Pós-tratamento	74,50 ± 19,04	76,05 ± 31,11	-1,56	-17,65 a 14,53	P=0,8459
Diferença (intragrupo)	-3,04	-2,52			
IC 95% (intragrupo)	-10,25 a 4,17	-7,93 a 2,88			
Significância (intragrupo)	P=0,3897	P=0,3414			

4.5 Avaliação da pressão arterial

Foram analisados os valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) dos pacientes de ambos os grupos nas fases pré e pós-tratamento.

4.5.1 Pressão arterial sistólica (PAS)

Em relação à pressão arterial sistólica (PAS) não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados (Figura 23, Tabela 14).

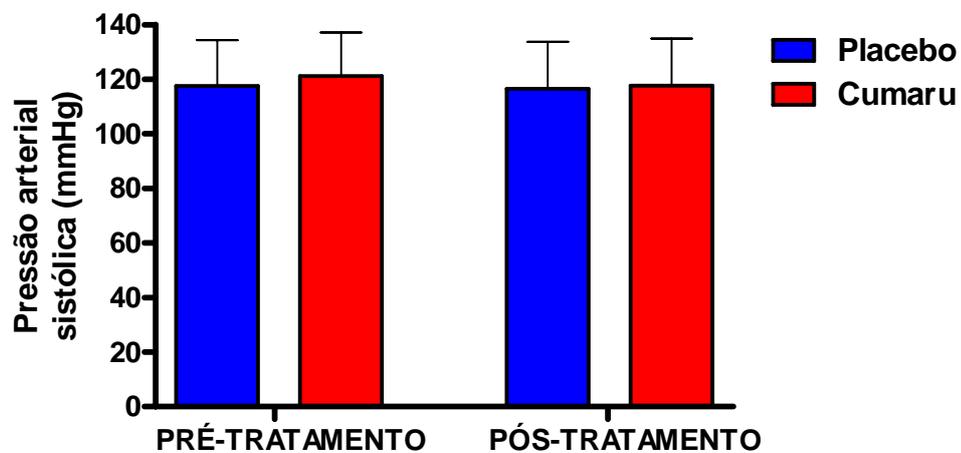


Figura 23 – Pressão arterial sistólica (PAS) mensurada no pré e pós-tratamento nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru.

Tabela 14 - Valores da média e desvio padrão da Pressão arterial sistólica (PAS) referentes às medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Cumaru		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	117,500	16,819	121,191	15,961	P=0,4753
Pós-tratamento	116,500	17,252	117,619	17,293	P=0,8368
Significância (intragrupo)	P=0,6493		P=0,1136		

4.5.2 Pressão arterial diastólica (PAD)

No que se refere à pressão arterial diastólica (PAD), também não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Contudo, na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo Cumaru, a PAD mensurada no pós-tratamento foi significativamente menor (sem relevância clínica) que a observada no pré-tratamento (Figura 24, Tabela 15).

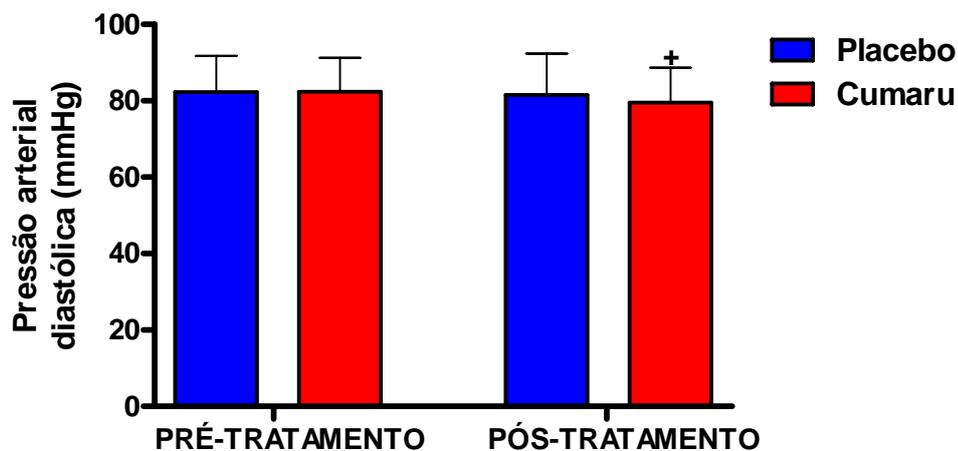


Figura 24 - Pressão arterial diastólica (PAD) mensurada no pré e pós-tratamento nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru.

Tabela 15 - Valores da média e desvio padrão da Pressão Arterial Diastólica (PAD) referentes às medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Cumaru		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	82,250	9,525	82,381	8,891	P=0,9639
Pós-tratamento	81,500	10,894	79,524	9,207	P=0,5334
Significância (intragrupo)	P=0,6342		P=0,0104		

4.5.3 Pressão arterial média (PAM)

A pressão arterial média (PAM) não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Entretanto ao se analisar a PAM intragrupo, verificou-se que, no grupo Cumaru, a PAM mensurada no pós-tratamento foi significativamente menor (sem relevância clínica) que a observada no pré-tratamento ($P = 0,0177$) (Figura 25, Tabela 16).

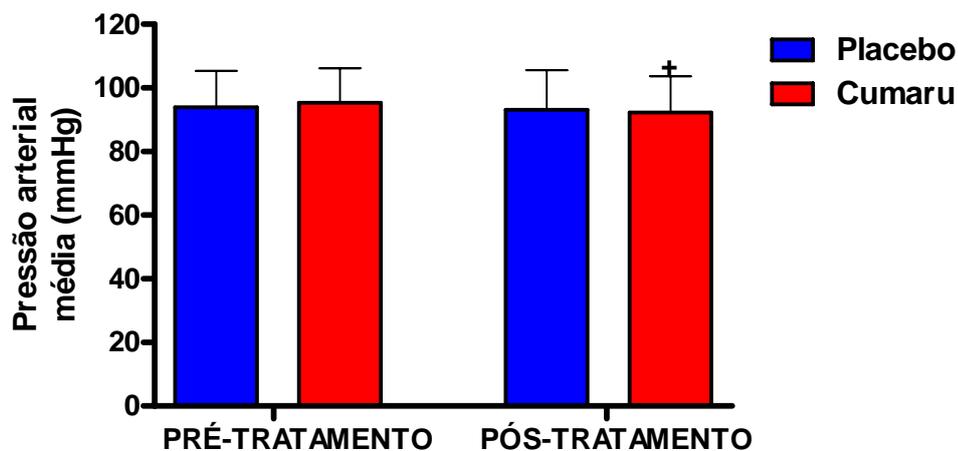


Figura 25 - Pressão arterial média (PAM) mensurada no pré e pós-tratamento nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru.

Tabela 16 - Valores da média e desvio padrão da Pressão arterial média (PAM) referentes às medições efetuadas em 20 pacientes do grupo Placebo e 21 pacientes do grupo Cumaru em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Cumaru		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	93,999	11,373	95,316	10,796	P=0,7057
Pós-tratamento	93,166	12,400	92,222	11,418	P=0,8011
Significância (intragrupo)	P=0,5868		P=0,0177		

4.6 Exame cardiológico

O ECG convencional de todos os voluntários foi considerado normal ou com alteração sem relevância clínica, antes do tratamento, persistindo com esse padrão de laudo no pós tratamento.

4.7 Avaliação da segurança

4.7.1 Exames laboratoriais

A avaliação da segurança do produto sob investigação foi realizada através da análise dos exames laboratoriais dos pacientes envolvidos no estudo realizadas no período pré-tratamento e um dia após finalizado 15 dias de tratamento em ambos os grupos, bem como do surgimento de possíveis eventos adversos durante o período de tratamento.

Em relação aos exames laboratoriais, a análise estatística comparou os valores da média e desvio padrão referente às medições efetuadas para cada parâmetro estudado em ambos os grupos nas fases pré e pós-tratamento. Todos os parâmetros foram comparados aos valores basais (Tabelas 17 e 18).

No tocante à análise hematológica observou-se que os valores de hematócrito, contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e contagem de leucócitos mensurados no período de pré e pós-tratamento, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das etapas estudadas. A avaliação intragrupos também não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados. Ressalta-se que devido a problemas técnicos houve perda das amostras sanguíneas de 3 pacientes pertencentes ao grupo Cumaru justificando assim a análise hematológica de apenas 18 pacientes no referido grupo.

No que se refere a avaliação dos parâmetros relacionados com os fatores plasmáticos da coagulação, observa-se que o tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina ativada expressos como percentual do controle, bem como a contagem de plaquetas mantiveram-se dentro de limites aceitáveis em ambos os grupos e variações estatisticamente significantes não foram observadas em nenhuma das fases do estudo (Tabela 17).

Observa-se que a análise dos parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal, expressos através da concentração sanguínea de uréia e creatinina não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma fase do estudo, tampouco na avaliação intragrupo foi observada diferença estatisticamente significativa entre os períodos avaliados (Tabela 18).

Na avaliação da função hepática, no que se refere à concentração sanguínea de TGO mensurada no pré e pós estudo, observou-se que, na comparação intergrupos, houve diferença estatisticamente significativa no período pré-tratamento ($P=0,0389$), porém sem relevância clínica. Todavia, quando as comparações foram realizadas intragrupo não foi constatado diferença estatisticamente significantes entre as fases do estudo.

A análise da concentração sanguínea de TGP mensurada no pré e pós estudos em ambos os grupos não constatou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhuma das etapas e resultados semelhantes foram constatados mediante análise intragrupos entre os períodos avaliados.

No que se refere a avaliação bioquímica do metabolismo, expressa através da concentração sanguínea de glicose mensurada nas fases pré e pós-tratamento nos pacientes do grupo Placebo e Cumaru, não foram constatadas diferença estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases do tratamento bem como não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes na análise intragrupo entre as etapas avaliadas.

Tabela 17 - alores da média \pm desvio padrão (DP) da análise hematológica referentes às medições efetuadas em 21 pacientes do grupo Placebo e 18 pacientes do grupo Cumaru em cada fase (pré e pós-tratamento) mostrando ausência de alterações significativas pelo Teste T emparelhado ($p > 0,05$).

ANÁLISE HEMATOLÓGICA parâmetro/ unidade/ valores de referência	PLACEBO		CUMARU	
	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Pré- tratamento	Pós- tratamento
Hematócrito (%) 40-54 (H) 36-47 (M)	41,538 \pm ,075	41,052 \pm 2,757	41,339 \pm 2,353	41,278 \pm 3,059
Hemácias (milhões/mm³) 3,9-5,8 (M) 4,5-6,5 (H)	4,700 \pm 0,394	4,643 \pm 0,320	4,683 \pm 0,264	4,706 \pm 0,362
Hemoglobina (g/dl) 13,5-18 (H)11,5-16,4 (M)	13,757 \pm 1,289	13,690 \pm 1,086	13,472 \pm 0,730	13,600 \pm 1,062
Leucócitos (1/mm³) 5-10	7348,024 \pm 2381,04	6848,2 \pm 2740,7	7105,556 \pm 1551,270	7150,000 \pm 1581,232
Plaquetas (1/mm³) 150-450	267857,2 \pm 50594,7	268761,9 \pm 41048,6	279611,1 \pm 61496,19	268555,6 \pm 50648,99
TAP (%) Maior ou igual a 70	108,119 \pm 14,892	107,910 \pm 12,488	106,506 \pm 9,746	107,611 \pm 27,377
TPTA Até 1,20	0,986 \pm 0,170	0,987 \pm 0,126	0,961 \pm 0,119	0,946 \pm 0,106

TP : Tempo de Protrombina

TPTA : Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada

Tabela 18 - Valores da média \pm desvio padrão (DP) da análise bioquímica referente às medições efetuadas em 21 pacientes de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré e pós-tratamento). Constatou-se diferença estatisticamente significativa apenas em relação aos níveis de TGO ($P=0,0389$) no pré-tratamento.

ANÁLISE BIOQUÍMICA Parâmetro/ unidade/ valores de referência	PLACEBO		CUMARU	
	Pré- tratamento	Pós- tratamento	Pré- tratamento	Pós- tratamento
Glicose (mg/dL) 70-110	81,429 \pm 11,465	84,714 \pm 13,432	84,333 \pm 14,934	87,381 \pm 15,77
Uréia (g/dL) 10 – 50	26,562 \pm 6,293	24,590 \pm 6,174	27,033 \pm 6,886	24,767 \pm 6,110
Creatinina (g/dL) 0,7-1,4	0,752 \pm 0,169	0,738 \pm 0,147	0,738 \pm 0,128	0,690 \pm 0,141
TGO (U/L) 14-36	24,295* \pm 9,137	23,376 \pm 8,072	19,686* \pm 3,794	20,176 \pm 3,998
TGP (U/L) 09-52	24,167 \pm 13,598	22,310 \pm 10,161	19,645 \pm 9,042	19,165 \pm 8,744

$p= 0,03$: Cumaru < Placebo (pré-tratamento)

TGO: Transaminase Oxalacética

TGP: Transaminase Pirúvica

4.7.2 Eventos adversos

As formulações foram bem toleradas pelos pacientes envolvidos no estudo, entretanto, alguns eventos adversos foram relatados durante o período de tratamento. Dentre eles destacam-se a náusea, a cefaléia e a tontura ocorridas concomitantemente em apenas uma paciente pertencente ao grupo Cumaru. Náusea isoladamente foi referida em uma paciente do grupo Cumaru e em uma paciente pertencente ao grupo placebo. Diarréia ocorreu no terceiro dia após início do tratamento e na segunda semana de tratamento em duas pacientes pertencentes ao grupo placebo.

Vale salientar que a ocorrência dos eventos adversos acima mencionados não implicou na retirada dos pacientes do estudo por serem considerados de baixa relevância clínica.

A Tabela 19 demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Placebo e Cumaru em relação à proporção de pacientes que relataram algum evento adverso.

Tabela 19 - Ocorrência de algum evento adverso entre os pacientes dos grupos Placebo e Cumaru. Dados analisados pelo teste exato de Fisher que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Placebo e Cumaru em relação à proporção de pacientes que relataram algum evento adverso (P = 1,0000).

Grupo	Relato de algum evento adverso		Total
	Sim	Não	
Cumaru	3 (14,29%)	18	21
Placebo	3 (14,29%)	18	21
Total	6	36	42

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A asma representa um problema social de magnitude considerável que se reflete em custos financeiros elevados tanto para o doente como para a sociedade. Caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas que causa episódios recorrentes de broncoespasmo, dispnéia, opressão torácica e tosse, a doença asmática torna-se um desafio diário à capacidade de adaptação destes doentes, exigindo ajustamentos contínuos no seu funcionamento quotidiano que permitam regular o impacto e o curso da doença (BEASLEY, 2004).

A utilização de plantas medicinais no tratamento da asma tem assumido, historicamente, papel de destaque. Quatro das cinco classes de fármacos atualmente empregadas no tratamento da asma, tais como, agentes agonistas- β_2 , anticolinérgicos, metilxantinas e cromonas tem origem na fitoterapia há pelo menos 5000 anos (BIELORY; LUPOLY, 1999).

Ensaio farmacológico pré-clínicos demonstraram atividades antiinflamatórias, broncodilatadora e analgésica para o extrato hidroalcoólico (EHA) das cascas do caule de *A. cearensis*, uma planta nativa do sertão nordestino popularmente conhecida como imburana de cerejeira e cumaru, tendo sido possível ainda atribuir os efeitos observados à cumarina e à fração flavonoídica (LEAL *et al.*, 1997, 2003). Às cascas e sementes do Cumaru, que tem sido utilizadas pela medicina popular, são atribuídas propriedades terapêuticas, como: antiinflamatória, antiespasmódica, emenagoga, sendo principalmente empregadas empiricamente nas afecções do trato respiratório incluindo tosse, laringo-tráqueo-bronquite e como expectorante (BRAGA, 1976; PIO CORREA, 1984), sendo a forma farmacêutica disponível o xarope de Cumaru.

Em virtude do uso difundido de *A. cearensis* para fins medicinais e da inexistência de relatos consistentes na literatura sobre seu uso na doença respiratória, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do xarope de Cumaru como terapia complementar em pacientes portadores de asma persistente leve sendo tal classificação baseada na sintomatologia presente e na etapa do esquema medicamentoso utilizado segundo a Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). O desfecho primário do estudo foi determinado pela mudança na qualidade de vida dos pacientes e o desfecho secundário foi

avaliado através dos parâmetros clínicos convencionais representados aqui pelas provas de função pulmonar, avaliação da segurança da formulação sob investigação mediante exames laboratoriais, bem como o monitoramento de possíveis eventos adversos.

De acordo com Rotblatt e Ziment (2002), os ensaios clínicos envolvendo fitoterápicos devem ser conduzidos conforme alguns requisitos fundamentais: a) os medicamentos fitoterápicos devem ser elaborados com extratos padronizados, ou seja, com constituintes químicos conhecidos tanto do ponto de vista qualitativo como quantitativo; b) deve-se realizar um diagnóstico preciso dos pacientes a serem incluídos no ensaio; c) a população de estudo deve ser adequada para que os resultados possam ser extrapolados para a amostra total; d) os processos de randomização e mascaramento devem ser adequados para minimizar os vieses e a super estimativa dos resultados. Portanto, somente pesquisas que utilizem metodologias adequadas podem ser capazes de obter evidências clínicas.

A escolha por um desenho de estudo que incluísse pacientes portadores de asma já em tratamento foi determinada por alguns motivos, a saber: respeito aos princípios éticos que regem as pesquisas em seres humanos, uma vez que os grupos a serem estudados não seriam privados de medicação convencional mediante a avaliação do produto sob investigação; a vantagem de se recrutar pacientes pertencentes ao Programa Nacional de Controle da Asma (PNCA) nas Instituições que sediaram a pesquisa. Assim, a participação de uma equipe de saúde adequadamente treinada para promover a educação dos pacientes sobre a doença e que permite aos mesmos a obtenção gratuita do tratamento medicamentoso padronizado favorece a uma maior adesão ao protocolo do ensaio clínico em questão, bem como a redução no surgimento de possíveis vieses na obtenção e interpretação dos resultados, muitas vezes resultante de uma amostra heterogênea, o que acarretaria dificuldade no desenvolvimento e conclusão do ensaio clínico.

Devido aos aspectos acima mencionados e ao rigor empregado para a inclusão dos pacientes no presente ensaio clínico, 47 pacientes foram inicialmente randomizados entre os grupos Cumaru e Placebo. Ao longo do ensaio clínico, cinco pacientes foram retirados, sendo 4 pertencentes ao grupo Cumaru e um pertencente ao grupo placebo. O estudo foi concluído com um total de 42 pacientes que seguiram corretamente todo o protocolo experimental do início ao fim do tratamento,

permanecendo 21 pacientes em cada grupo. O produto sob investigação bem como o produto Placebo foram elaborados e tiveram controle de qualidade realizados pela Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará.

Dos pacientes envolvidos no presente ensaio clínico, constatou-se que 96% dos pacientes pertenciam ao sexo feminino. Pesquisas sobre a epidemiologia da asma em diferentes populações apontam sua maior prevalência em mulheres (MARCO *et al.*, 2000). Tal resultado pode refletir a influência de fatores hormonais ou ao fato de que as mulheres evidenciam mais desconforto físico e psicológico perante o processo de doença quando comparados com os homens (BELLOCH *et al.*, 2003).

No presente estudo, a média de idade nos pacientes pertencentes ao grupo Cumaru foi significativamente maior que no grupo Placebo. Tal fato representa uma desvantagem do grupo Cumaru no que se refere a função pulmonar visto que publicações anteriores apontam que indivíduos com idade mais avançada possuem deterioração da função pulmonar associada à existência de outras comorbidades (KIM *et al.*, 2002).

Ao avaliarmos o grau de instrução dos pacientes envolvidos no estudo, observou-se que os mesmos possuíam predominantemente ensino fundamental completo correspondendo a 54% da amostra. Tais resultados puderam ser refletidos na capacidade que os pacientes tinham para interagir com os pesquisadores e com a equipe de saúde, a habilidade para o processamento de informação, a adoção de comportamentos que viabilizaram melhorias no seu estado de saúde e a capacidade de gerenciamento e planejamento para controlar a doença.

De acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos no presente ensaio clínicos e considerando a classificação da gravidade da asma segundo GINA (2005), houve homogeneidade na amostra estudada. Os pacientes foram classificados como portadores de asma persistente leve uma vez que eram mantidos regularmente sob tratamento medicamentoso com dipropionato de beclometasona inalatório, um derivado cortisônico com atividade tópica antiinflamatória e antialérgica associado ao uso de terapia broncodilatadora de curta duração como medicação de resgate nas crises, bem como apresentaram VEF1 superior a 80% do previsto anterior ao uso de broncodilatador.

Nas últimas décadas, a eficácia de novas terapias medicamentosas para o tratamento da asma tem sido avaliada por meio de critérios clínicos e

fisiopatológicos convencionais que representam seu impacto na gravidade e no controle da enfermidade considerando os resultados das provas de função pulmonar, obtidas mediante espirometria, intensidade dos sintomas, necessidade de associação de outras drogas e análise da responsividade brônquica. Tais critérios, entretanto, tornam-se relevantes para determinar o efeito terapêutico no órgão alvo, as condições das vias aéreas, porém não caracterizam a qualidade de vida, representada pelas condições de vida do indivíduo no contexto físico, social e emocional, no qual está inserido (JUNIPER *et al.*, 1993) .

Segundo a American Thoracic Society (2004), qualidade de vida é um conceito subjetivo baseado na percepção individual do impacto que tem os fatos e as experiências nos diversos aspectos da vida dos indivíduos. Está portanto relacionada com o nível de bem-estar percebido ou de contentamento pessoal em domínios centrais da vida dos indivíduos.

A vivência de uma enfermidade crônica envolve um complexo processo de ajustamento e traz consigo inúmeras mudanças que podem desafiar a visão que o indivíduo tem de si próprio, das suas habilidades e do mundo tais como: a) modificação de papéis a nível pessoal, social e profissional b) sofrimento físico e psicológico; c) auto cuidado, por vezes difícil e prolongado; d) interferência ou restrição na realização das atividades da vida diária (BISHOP, 2005).

A possibilidade de mudanças na qualidade de vida, mediante intervenção clínica, tem levado à ampliação dos objetivos do tratamento das enfermidades pulmonares para além da melhora da função do órgão, procurando agir também na recuperação dos prejuízos funcionais que tem importância indiscutível para o bem-estar dos pacientes (JUNIPER, 1998).

Nesta perspectiva, a avaliação da qualidade de vida torna-se de extrema importância à medida que reflete mais do que o estado de saúde, mas sobretudo o modo como o paciente percebe e reage às limitações impostas pela sua doença em três domínios fundamentais: físico, psicológico e social. Assim, para que se obtenha uma visão mais globalizada do "*status*" do paciente, a qualidade de vida relacionada à saúde deve ser investigada em associação com os índices clínicos e fisiopatológicos convencionais e deve ser instituída no plano de assistência terapêutica (SILVA, NASPITZ ; SOLÉ, 2000; SPILKER, 1993).

Além disso, identificar e tratar os prejuízos relacionados à qualidade de vida tem sido reconhecido como um importante componente no manejo da asma,

visto que tal enfermidade é complexa e heterogênea e acomete os pacientes de diferentes formas, não sendo possível abrangê-la por meio de um único desfecho clínico (BARNES, 2000).

As diretrizes internacionais afirmam que o emprego de um determinado tratamento deve melhorar não apenas o quadro clínico e, por assim dizer, reduzir os riscos de exacerbações, mas também, deve ser capaz de proporcionar melhorias na vida cotidiana dos pacientes portadores de asma (NIH, 2003). Inseridos nesse contexto, encontram-se os fitoterápicos, cujo emprego não deve se restringir apenas ao ato de prevenir, diagnosticar e tratar doenças, mas também devem ser capazes de manter a saúde e melhorar a qualidade de vida do paciente (HÖGEL; GAUS; 1995; KELLER, 1996; SPILKER, 1993).

De acordo com Juniper (1998), a decisão do plano terapêutico deve envolver a interação de inúmeros fatores. Tais fatores incluem a probabilidade dos pacientes receberem um benefício clinicamente importante, a importância de tal benefício, como por exemplo, redução da mortalidade versus melhora na qualidade de vida, o risco dos efeitos adversos e o custo estimado do tratamento.

Os questionários de qualidade de vida na asma tem sido instrumentos desenvolvidos e validados para viabilizar a mensuração fidedigna e o tratamento eficaz de tais aspectos do paciente. Tais questionários tem sido utilizados tanto em ensaios clínicos (JUNIPER *et al.*, 1995) como na prática clínica (JACOBS *et al.*, 2001) paralelamente aos parâmetros tradicionais de medidas de obstrução das vias aéreas, sintomas e marcadores inflamatórios.

Com o objetivo de avaliar o impacto na qualidade de vida dos pacientes envolvidos no estudo submetidos ao tratamento com o xarope de Cumaru, utilizou-se um instrumento de avaliação da qualidade de vida doença- específico, na versão traduzida para a língua portuguesa (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993), considerado como instrumento válido, que pode ser utilizado em asmáticos brasileiros (SILVA; SILVA, 2007) O The Asthma Quality of Life Questionay - AQLQ(S). O AQLQ(S) é composto por 32 perguntas agrupadas em 4 domínios: Limitação de atividades, Sintomas, Função emocional, e Estímulo ambiental. Tais grupos de perguntas foram desenvolvidos para avaliar os danos funcionais considerados mais importantes para portadores de asma.

O emprego do AQLQ(S), como instrumento de avaliação, tem sido vantajoso à medida que reflete os aspectos funcionais, físicos e emocionais da

doença e é sensível para alterações consideradas importantes pelos pacientes mesmo que tais alterações sejam classificadas como sendo de pequeno porte (JUNIPER *et al.*, 1994).

De acordo com Juniper *et al.* (1999), a avaliação da qualidade de vida específica na asma não exclui a necessidade de avaliação das variáveis clínicas convencionais frequentemente mensuradas nos ensaios clínicos, como por exemplo, o VEF₁ considerado importante parâmetro para determinar o grau de comprometimento da função pulmonar e classificar a gravidade da asma. Entretanto, o AQLQ(S) oferece uma nova dimensão de avaliação da doença e contribui com informações adicionais para os potenciais benefícios dos tratamentos empregados.

Estudos anteriores apontam que o AQLQ(S) avalia separadamente componentes da asma que não são efetivamente mensurados através de medidas fisiológicas convencionais (WISNIEWSKI *et al.*, 1997). O AQLQ(S) é um instrumento sensível o bastante para detectar alterações em pacientes que respondem a um determinado tratamento e para diferenciar a quantidade de alterações ocorridas entre os tratamentos (JUNIPER *et al.*, 1994).

Quando comparado a outros questionários doença específicos ou instrumentos genéricos de avaliação do estado de saúde, o AQLQ(S) apresenta-se como mais sensível (RUTTEN-VAN *et al.*, 1995) podendo ser reproduzido em pacientes portadores de asma estável (JUNIPER *et al.*, 1994). A maior vantagem atribuída a esse questionário é a sua habilidade de detectar mudanças benéficas percebidas pelos próprios pacientes (HYLAND; KENYON; JACOBS, 1994).

Apesar do AQLQ(S) poder ser respondido pelo próprio paciente, optou-se por aplicá-lo por um único entrevistador de acordo com as instruções fornecidas pela própria autora do questionário original (JUNIPER *et al.*, 1994) para se minimizar possíveis vieses na obtenção dos dados.

Neste ensaio clínico, a eficácia global do xarope de Cumaru no tratamento da asma foi avaliada tomando-se como base a variação do escore global e de cada domínio do AQLQ(S). Assim, considerou-se clinicamente relevante um aumento de 0,5 no escore conforme critérios pré-estabelecidos por Juniper *et al.* (1994).

No presente ensaio clínico, a média dos escores do AQLQ(S) para a primeira visita foi inferior a 5,0 caracterizando moderado comprometimento na qualidade de vida de tais pacientes. De acordo com a Sociedade Torácica Britânica

(2004), inúmeros pacientes asmáticos apresentam elevadas co-morbidades e prejuízos na qualidade de vida apesar dos avanços terapêuticos para o tratamento da asma. Tais afirmações também foram encontradas em publicações prévias onde os achados relativos à associação de variáveis ligadas aos próprios pacientes indicaram que ser portador de graus moderados à grave de asma associou-se a pior qualidade de vida (BLANC *et al.*, 1996) e que, independentemente do instrumento utilizado, a asma, bem como a doença pulmonar obstrutiva crônica, sempre traz prejuízo para a qualidade de vida do indivíduo (ANDERSON, 1995).

Ao se considerar a eficácia global do xarope de Cumaru no tratamento da asma constatou-se que no grupo Cumaru, a proporção de pacientes com melhora global da qualidade de vida foi significativamente maior que a verificada no grupo placebo. De acordo com esses dados, houve um risco relativo de 6,500, ou seja, os voluntários tratados com o Xarope de Cumaru tiveram uma probabilidade 6,5 vezes maior de melhorarem da asma do que aqueles que receberam placebo.

Ao se avaliar a qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Cumaru, nas fases pré e pós-tratamento, conforme o domínio sintomas, limitação de atividades, função emocional e estímulo ambiental do AQLQ(S) detectou-se que os escores relativos ao grupo Cumaru foram significativamente maiores quando comparado ao grupo Placebo no pós-tratamento em cada um dos referidos domínios.

Estudos anteriores tem demonstrado altos índices de ansiedade e depressão em pacientes portadores de asma bem como diminuição do desempenho cognitivo (EMERY *et al.*, 1991). Tem-se sugerido que as mudanças no humor resultam da auto percepção negativa e do prejuízo funcional, os quais se relacionam diretamente com a diminuição da capacidade física (KETELAARS *et al.*, 1996). Em pacientes com asma, a sensibilidade a estímulos ambientais como alérgenos, mudanças de temperatura, fumaça de cigarro e cheiros fortes também representa uma fonte importante de ansiedade (JUNIPER, 1998).

A avaliação da eficácia terapêutica foi também analisada mediante provas de função pulmonar realizadas no período pré-tratamento e um dia após finalizado 15 dias de tratamento com o xarope, sendo considerados os parâmetros espirométricos de relevância clínica. Para investigar a ação broncodilatadora do xarope de Cumaru, os pacientes envolvidos no estudo foram submetidos a espirometria de acordo com as normas pré-estabelecidas pela ATS (1991).

Obtiveram-se curvas de fluxo-volume e volume-tempo sendo analisados os parâmetros considerados mais relevantes do ponto de vista de aplicação clínica: a Capacidade Vital Forçada (CVF); o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1); o Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$ da CVF); e a Relação VEF_1/CVF sendo os valores preditos dos parâmetros de função pulmonar derivados daqueles publicados por Pereira com padrões para a população brasileira e recomendados pela SBPT (PEREIRA et al., 1992).

Em relação à CVF, representada pelo volume de ar que pode ser exalado durante uma expiração forçada e máxima, após a realização de uma inspiração máxima referentes às manobras efetuadas no pacientes do grupo Placebo e Cumaru nas fases pré e pós-tratamento, os dados obtidos no presente estudo não apontaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das etapas estudadas. A análise do VEF_1 , definido como sendo o fluxo médio obtido durante o primeiro segundo da CVF, também não evidenciou alterações estatisticamente significativas. O FEF_{25-75} , que representa o fluxo médio da maior parte da CVF, não dependente do esforço expiratório do paciente, e bastante sensível ao fluxo em vias aéreas periféricas também não sofreu modificações estatisticamente relevantes quando comparam-se os grupos Cumaru e Placebo nas fases de pré e pós-estudo.

Com o objetivo de caracterizar a relação existente entre sintomas e nível de obstrução das vias aéreas determinados através do FEV1 e PEF Teeter e Bleecker (1998), realizaram um estudo envolvendo 67 pacientes adultos portadores de asma crônica. Os pacientes foram orientados a registrar a intensidade de cada sintoma que incluiu tosse, dispnéia, aperto no peito e produção de secreção em uma escala de 0 (nenhum sintoma presente) a 4 (presença constante dos sintomas) e foram submetidos concomitantemente à espirometria na primeira consulta sendo reavaliados aproximadamente após oito semanas. Os resultados evidenciaram que houve uma significativa melhora subjetiva dos sintomas sem, entretanto, ter ocorrido incremento nos parâmetros espirométricos, demonstrando assim, a fraca correlação existente entre sintomatologia e nível de obstrução das vias aéreas.

Resultados semelhantes foram demonstrados em estudo anterior do tipo randomizado, duplo cego e cruzado, realizado para investigar o efeito do tratamento com a planta medicinal japonesa Saiboku (TJ-96) em pacientes portadores de asma leve ou moderada. O tratamento oral durante 4 semanas (TJ-96) não foi capaz de

promover aumento no VEF₁ nem na CVF, embora tenha sido capaz de reduzir de maneira significativa os sintomas de asma e a responsividade brônquica mediante teste de broncoprovocação com a metacolina (URATA *et al.*, 2002).

Em recente estudo randomizado duplo-cego, cruzado e controlado por placebo que avaliou a eficácia terapêutica da administração oral de AKL1, um novo agente contendo uma combinação de produtos botânicos desenvolvidos para o tratamento da asma e apresentados sob forma de cápsulas, apontou resultados similares. O tratamento oral com AKL1 não ocasionou alteração estatisticamente significativa entre o grupo tratado e o grupo placebo. Também não foram observadas mudanças significativas nas medidas de FEV₁ entre os grupos (MICHAEL *et al.*, 2007).

O índice de Tiffeneau, obtido pela divisão do VEF₁ pela CVF, usualmente expresso como porcentagem e considerado como sendo um índice sensível à obstrução leve das vias aéreas, também não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos estudados, no presente ensaio clínico, em nenhum dos períodos avaliados. Segundo Terra Filho (1998), tal índice é menos indicado para o seguimento de pacientes com doença obstrutiva, uma vez que a CVF também tende a diminuir com o agravamento da obstrução, não devendo ser usado na avaliação de resposta ao teste com droga broncodilatadora.

Segundo Pare *et al.*, (1983), as respostas ao broncodilatador podem ser classificadas como respostas de fluxo e respostas de volume. Ambos, VEF₁ e CVF, são medidas de volume, entretanto as variações observadas no período pós-broncodilatador, podem refletir incremento dos fluxos expiratórios. Quando ocorre variação isolada do VEF₁ pós-broncodilatador, provavelmente houve dilatação brônquica predominantemente de vias aéreas centrais e, quando ocorre variação isolada da CVF, houve broncodilatação preferencial de vias aéreas periféricas, de modo que as duas situações refletem também um incremento dos fluxos, embora em diferentes partes da árvore brônquica (O'DONNELL; FORKERT; WEBB, 2001).

Respostas significativas a broncodilatador tem sido estabelecidas de diversas formas, entretanto, todas se baseiam em alterações que excedam certa variabilidade funcional da medida. Apesar de existirem diversas maneiras de expressar a resposta ao broncodilatador, observa-se que nenhuma delas consideram o significado clínico dos resultados obtidos. Portanto, respostas estatisticamente significantes não apresentam necessariamente relevância clínica,

de acordo com estudo anterior (O'DONNELL; LANN; WEBB, 1999; RODRIGUES JUNIOR, PEREIRA, 2001), onde essas formas variadas de expressão estatística de resposta ao broncodilatador apresentou fraca correlação com a melhora no desempenho no teste de exercício.

Segundo Juniper (1998), a existência de diferença estatisticamente significativa entre grupo tratado e grupo controle não significa necessariamente que a diferença seja também de relevância clínica. A importância clínica refere-se a magnitude da diferença entre os dois tratamentos, enquanto significância estatística indica a probabilidade de ser rejeitada a hipótese de não haver nenhuma diferença.

As explicações para a ocorrência dos resultados positivos observados nos domínios sintomas, limitação das atividades, função emocional e estímulo ambiental mensurados do AQLQ(S) não terem sido refletidas nas provas de função pulmonar nos pacientes pertencentes ao grupo Cumaru no período pré e pós tratamento pode estar relacionado ao fato de que as perguntas existentes no AQLQ(S), referentes aos quatro domínios, considerou o relato de todas as sensações possíveis (chiado, dispnéia, aperto no peito, pigarro e tosse), bem como investigou os níveis de preocupação ou temor (medo de faltar a medicação, medo de se expor a algum fator ambiental prejudicial, etc.) dos pacientes ao longo dos 15 dias de tratamento, enquanto que as manifestações clínicas relacionados com a função pulmonar ($VEF_{1,}$ CVP, $FEF_{25-75\%}$ da CVP), obtidas por meio da espirometria, associadas à condição de permeabilidade ao fluxo aéreo no sistema respiratório, foram obtidas em um dado momento. Assim, tal situação, refletiria fracamente as experiências diárias dos pacientes, provavelmente não sendo capaz de avaliar o impacto que a asma exerce sobre tais indivíduos conforme já demonstrado em estudo anterior (EHRS; ABERG; LARSSON, 2001).

Considerando que pacientes portadores de asma possuem função pulmonar variável, a simples mensuração de parâmetros espirométricos em um determinado momento não corresponde à capacidade de abrangência de um questionário, onde a avaliação foi realizada durante um intervalo de tempo de duas semanas.

Assim, acredita-se que os efeitos positivos do xarope de Cumaru sobre a qualidade de vida decorreram do resultado global causado pela administração do fitoterápico e não de aspectos específicos, como as provas de função pulmonar. Nessa perspectiva, a interferência do xarope de Cumaru nas manifestações da

doença pode ocorrer através de mecanismo que independe do fenômeno de broncoespasmo propriamente dito. Dessa forma, o xarope de Cumaru pode atuar na modulação das secreções das vias aéreas, favorecendo a depuração mucociliar de forma a facilitar a liberação do muco e auxiliar o organismo nos seus mecanismos defensivos da árvore respiratória resultando em melhora dos sintomas e no impacto da doença no indivíduo.

Resultados semelhantes foram também demonstrados em recente ensaio clínico multicêntrico aberto, envolvendo 473 pacientes portadores de asma estável submetidos ao tratamento regular com beclometasona (BDP) em doses de 400 a 1600/ μ gd durante um período de 2 semanas que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo HFA-BDP (hidrofluoroalcano associado à beclometasona) e grupo CFC-BDP (clorofluorcarbono associado à beclometasona) na mesma dose durante um período de 12 meses. Os pacientes responderam ao questionário de qualidade de vida doença específico para a Asma - AQLQ(S) - e foram submetidos a espirometria para medidas de função pulmonar, segundo as normas da ATS (1991) no primeiro dia e ao final do segundo, quarto, oitavo e décimo segundo mês de tratamento, bem como foram orientados a registrarem diariamente o pico de fluxo expiratório, presença de distúrbios no sono e uso de agentes agonistas- β 2 durante o período de tratamento. Os dados obtidos nesse estudo revelaram que os pacientes pertencentes ao grupo HFA-BDP apresentaram melhora significativa na qualidade de vida quando comparado ao grupo CFC-BDP, apesar da função pulmonar ter permanecido inalterada (JUNIPER *et al.*, 2002) .

De acordo com estudos de Wisniewski *et al.* (1997), o AQLQ(S) avalia separadamente um componente de asma que não é efetivamente avaliado por meio de parâmetros fisiológicos convencionais. Estudos anteriores apontam evidências de que a qualidade de vida relacionada à saúde e os desfechos clínicos tradicionalmente mensurados possuem correlação fraca à moderada (JUNIPER *et al.*, 1992; MARKS; DUNN; WOOLCOCK, 1992; ROWE; OXMAN., 1993) uma vez que publicações prévias (JUNIPER *et al.*, 1993, 2001; MARKS; DUNN; WOOLCOCK, 1992; RUTTEN-VAN *et al.*, 1995) demonstraram que as correlações entre sintomas e qualidade de vida específica na asma raramente excedem o coeficiente de correlação de Pearson de 0,6 e correlações entre qualidade de vida e grau de obstrução das vias aéreas são geralmente inferiores a 0,2. Assim, de acordo com pesquisas anteriores experiências vivenciadas pelos pacientes não podem ser

interpretadas somente a partir de variáveis clínicas (JUNIPER *et al.*, 1993, 2001; HYLAND; FINNIS; IRVINE, 1991; RUTTEN-VAN *et al.*, 1995).

Com o objetivo de explorar a relação existente entre qualidade de vida medida através do AQLQ(S) e os parâmetros clínicos convencionais tais como sintomas, calibre das vias aéreas, e uso de agentes agonistas β -2 como medicação de resgate, Juniper *et al.*, (2004) conduziu um estudo com dados referentes a três ensaios clínicos envolvendo 763 pacientes, utilizando uma análise fatorial conforme preconizado por McDonald (1985). O estudo foi do tipo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, onde os pacientes receberam 42/ μ g de salmeterol ou placebo duas vezes ao dia através de um inalador dosificado. Todos os pacientes usaram medicação resgate (salbutamol 90 μ g) quando necessário e os desfechos estudados foram qualidade de vida, sintomas, calibre das vias aéreas, e uso de agentes agonistas β -2 como medicação de resgate, verificados no início e após 4, 8 e 12 semanas de tratamento. O estudo demonstrou que os pacientes portadores de asma grave apresentaram tendência a maiores comprometimentos nos parâmetros clínicos estudados quando comparados àqueles com asma leve. Portanto, os autores sugerem a existência de quatro componentes relacionados ao estado de saúde na asma, por eles denominados: “qualidade de vida específica da asma”, “calibre das vias aéreas”, “problemas clínicos noturnos” e problemas clínicos diurnos.” Assim, a fraca relação existente entre os parâmetros clínicos e a qualidade de vida encontrados no referido estudo foi atribuída primariamente à existência de tais componentes. Considerando que os três principais objetivos do tratamento são prevenir a mortalidade, reduzir a probabilidade de futuras morbidades e melhorar o bem estar dos pacientes (GUYATT *et al.*, 1997), na asma, os desfechos clínicos tradicionais relacionar-se-iam aos dois primeiros objetivos, estando a avaliação da qualidade de vida relacionada ao terceiro deles.

Os relatos descritos reforçam a importância da proposta de se inserir a avaliação da qualidade de vida, através de instrumentos validados e adequados nos seus mais diversos domínios, como componente indissociável do cuidado da equipe de saúde as quais, de forma especial, devem ser consideradas nos pacientes com doenças crônicas como a asma, uma vez que tal enfermidade interfere na percepção de qualidade de vida pelo indivíduo. Assim, o bem estar do paciente não pode ser atribuído aos desfechos clínicos tradicionais devendo ser medido e interpretado separadamente, uma vez que os componentes sofrem influências de

diferentes mecanismos e as intervenções afetam tais componentes de diferentes formas.

A utilização de voluntários saudáveis em estudos fase I para avaliação da segurança de medicamentos evita erros de interpretação dos resultados e possíveis alterações tanto clínicas quanto laboratoriais que possam surgir na presença de outras enfermidades ou tratamentos crônicos (BERKOWITZ, 2005). Assim, estudos de Fase I são projetados para determinar a segurança associada a doses crescentes em voluntários saudáveis, como um teste preliminar dos estudos de Fases II e III (OMS, 2008).

A toxicologia aguda e crônica do Xarope de Cumaru foi avaliada previamente por Soares *et al.*, (2007) mediante uso crônico de 20 mL de Xarope de Cumaru administrados duas vezes ao dia por um período de 28 dias em voluntários pertencentes ao sexo masculino. O ensaio clínico foi do tipo aberto, envolvendo 24 voluntários sadios os quais foram incluídos no estudo somente quando considerados saudáveis após realização de avaliação clínica e exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluíram análise hematológica, bioquímica e sorológica, sendo tais avaliações repetidas após a primeira, segunda, terceira e quarta semana de tratamento, bem como 7 dias após realizada a última administração. Os resultados encontrados evidenciaram alterações nos parâmetros laboratoriais para a hemoglobina, hematócrito, plaquetas, sódio, bilirrubina e uréia ($p < 0,005$), sendo que tais alterações retornaram aos níveis basais durante ou após o estudo, não demonstrando nenhuma evidência de toxicidade nos vários órgãos e sistemas avaliados.

No presente estudo, a avaliação da segurança do xarope de Cumaru em portadores de asma foi realizada mediante análise hematológica e bioquímica dos pacientes pertencentes aos grupos Cumaru e Placebo, realizadas no período pré-tratamento e um dia após finalizado o tratamento, bem como através do surgimento de efeitos adversos durante o estudo.

Neste ensaio, em relação a análise hematológica dos pacientes sob uso do xarope de Cumaru ou Placebo, observou-se que os valores de hematócrito, contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e contagem de leucócitos mensurados no período de pré e pós-estudo, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Cumaru e Placebo em nenhuma das etapas estudadas. Tais achados encontram-se em conformidade com o estudo de

SOARES *et al.*, (2007) em voluntários saudáveis os quais também observaram que os indivíduos sob tratamento com xarope de Cumaru por um período de 28 dias, igualmente não apresentaram quaisquer alterações nos parâmetros hematológicos.

A presença de substâncias com conhecida ação sobre inibição da coagulação sanguínea (SUTTIE, 1987) como é o caso dos compostos cumarínicos presentes na *A. Cearensis* (MATOS, 2000), não foi capaz de gerar nenhuma alteração clinicamente significativa dos parâmetros relacionados com os fatores plasmáticos da coagulação representados pelo tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativada, expressos como percentual do controle, nos pacientes durante o período de tratamento. A contagem de plaquetas também se manteve dentro de limites de normalidade no grupo Cumaru e Placebo e não foram observadas variações estatisticamente significantes em nenhuma das etapas do estudo conforme resultados demonstrados em estudo anterior (SOARES *et al.*, 2007).

Os parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal, expressos através da concentração sanguínea de uréia e creatinina não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma fase do estudo. Resultados semelhantes foram relatados no estudo de toxicologia envolvendo voluntários saudáveis (SOARES *et al.*, 2007) tratados com xarope de Cumaru durante 28 dias e que não apresentaram modificações nos parâmetros renais avaliados (EMERIAU *et al.*, 1983).

Quanto à análise de função hepática, observou-se que apesar da existência de pequenas variações nos exames laboratoriais no período de pré e pós-tratamento todos os pacientes apresentaram valores compreendidos dentro da faixa de normalidade, embora estudos pré-clínicos terem demonstrado que a administração aguda de elevadas doses de cumarina resultam em necrose hepática centrilobular, enquanto a administração crônica resulta em lesões no ducto biliar (LAKE *et al.*, 2002).

Os valores de glicose mensurados no período pré e pós-estudo nos pacientes dos grupos Cumaru e Placebo, permaneceram sem variações significativas entre os dois grupos em ambas as fases do tratamento bem como não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes na análise intragrupo entre as etapas avaliadas.

Assim, como no estudo de toxicologia, o presente estudo constatou que a administração do xarope de Cumaru foi bem tolerada por todos os pacientes, entretanto, alguns eventos adversos foram relatados durante o tratamento tais como tontura, náusea, cefaléia, constipação e diarreia. Acredita-se que tais efeitos estejam relacionados provavelmente ao veículo hidroalcoólico contido no xarope de Cumaru ou xarope Placebo, conforme sugere estudo de CHAMESS *et al.* (1989).

Vale ressaltar que nenhum paciente abandonou o tratamento devido a ocorrência dos eventos adversos acima mencionados, uma vez que estes foram considerados sem relevância clínica, e portanto, não comprometeram o estado de saúde dos mesmos. Tais achados sugerem que o Xarope de Cumaru é um fitoterápico seguro, uma vez que não interferiu nos perfis bioquímicos e hematológicos dos pacientes envolvidos no estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo acrescentou novas informações científicas até então inexistentes, no tocante aos benefícios do xarope de Cumaru em pacientes portadores de asma estável.

Os dados obtidos por meio da anamnese, exames físicos, laboratoriais e eletrocardiográficos dos pacientes envolvidos no estudo permaneceram dentro dos limites de normalidade ou apresentaram alterações discretas sem significância clínica mediante tratamento com xarope de Cumaru.

O emprego do xarope de Cumaru na dose de 45mL/dia foi bem tolerado pelos pacientes portadores de Asma e os efeitos adversos observados foram equivalentes aos do grupo placebo. Tais evidências indicam ausência de toxicidade sistêmica com a utilização do xarope de Cumaru por via oral, na dose de 45mL/dia, comprovando, dessa maneira, a segurança dessa formulação em seres humanos quando utilizada por até 15 dias.

Os índices de função pulmonar não sofreram modificações significativas nos dois grupos estudados, entretanto, a melhora na qualidade de vida foi observada tanto no aspecto global como para cada domínio mensurado pelo AQLQ(S) nos pacientes pertencentes ao grupo Cumaru ressaltando assim, o fato de que a qualidade de vida nunca é uma mera consequência da gravidade da doença, uma vez que há o envolvimento de múltiplos fatores que se inter-relacionam, como os aspectos sintomatológicos, emocionais e ambientais.

O fato do xarope de Cumaru ter demonstrado melhora significativa na qualidade de vida quando administrado como terapia complementar ao esquema terapêutico pré-existente, desperta, na comunidade científica, para a realização de futuros estudos que tenham como propósito avaliar a eficácia terapêutica desse fitoterápico como monoterapia no tratamento da asma. Chama-se atenção para o fato de que a qualidade de vida foi avaliada apenas imediatamente após o término do tratamento com o xarope de Cumaru e, por isso, não se pode prever a duração desses benefícios.

Ressaltamos ainda que o manejo apropriado da asma requer uma parceria entre o paciente, o profissional de saúde e a família. O objetivo é prover os

asmáticos da habilidade para envolver-se mais ativamente com a sua condição clínica de forma a prevenir a ocorrência de problemas, obter o controle da doença e melhorar a qualidade de vida.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

O Xarope de Cumaru como terapia complementar em pacientes portadores de Asma Persistente Leve proporcionou melhora significativa da qualidade de vida sem causar toxicidade sistêmica embora não tenha modificado os parâmetros de função pulmonar representando assim uma alternativa eficaz e segura no tratamento da asma.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALABASTER, V. A.; MOORE, B. A. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 3. Drug intervention in asthma: present and future. **Thorax**, v. 48, n. 2, p. 176-182, 1993.

ALTOSE, M. D. The physiological basis of pulmonary function testing. **Clin. Symp.**, v. 31, n. 2, p. 1-39, 1979.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Lung function testing. Selection of references values and interpretatives strategies. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 144, p. 1202-1218, 1991.

ANDERSON, K. L. The effect of chronic obstructive pulmonary disease on quality of life. **Res. Nurs. Health**, v. 18, p. 547-556, 1995.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3. ed. Oxford: Blackwell, 1994.

BARNES, N.C. Outcomes measures in asthma. **Thorax**, v. 55, p. S70-S74, 2000.

BARNES, N. C.; MILLER, C. J. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. **Thorax**, v. 55, n. 6, p. 478-483, 2000.

BARNES, P. J.; GRUNSTEIN, M. M.; LEFF, A. R. **Asthma**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

BEASLEY R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA), 2004.

BELLOCH, A.; PERPINA, M.; MARTINEZ-MORAGON, E.; DE DIEGO, A.; MARTINEZ FRANCES, M. Gender differences in healthrelated quality of life among patients with asthma. **J. Asthma**, v. 40, n. 8, p. 945-953, 2003.

BERKOWITZ, B.A. Avaliação básica e clínica de novas drogas. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BIELORY, L.; LUPOLI, K. Herbal interventions in asthma and allergy. **J. Asthma**, v. 36, n. 1, p. 1–65, 1999.

BISHOP, M. Quality of life and psychosocial adaptation to chronic illness and acquired disability: a conceptual and theoretical synthesis. **J. Rehabil.**, v. 48, n. 4, p. 219-231. 2005.

BISSET, L.R, SCHMID-GRENDELMEIER, P. Chemokines and their receptors in the pathogenesis of allergic asthma: progress and perspective. **Curr Opin Pulm Med** 11:35-42, 2005.

BLANC, P.D.; CISTERNAS, M.; SMITH, S.; YELIN, E.H. Asthma, employment status, and disability among adults treated by pulmonary and allergy specialists. **Chest**, v.109, p. 688-696, 1996.

BOHADANA, A.B. Sons pulmonares. **J. Pneumol.**, v. 10, n. 2, p. 101-109, 1984.

BOUSQUET, J.; CHANEZ, P.; LACOSTE, J.Y.; BARNEON, G.; GHAVANIAN, N.; ENANDER, I. Eosinophilic inflammation in asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p. 1033-1039, 1990.

BOUSQUET, J.; JEFFERY, P. K.; BUSSE, W. W.; JOHNSON, M.; VIGNOLA, A.M. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 161, n. 5, p. 1720-1745, 2000.

BRAGA, R. **Plantas do nordeste, especialmente do Ceará**. 3. ed. Fortaleza: Tipografia Progresso, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instruções operacionais**: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com Fitoterápicos. Brasília, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. **Resolução nº 17, de 24 de fevereiro de 2000**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1380>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BRASIL. **Resolução nº 48, de 16 de março de 2004**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em:

<<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BUSSE, W. W.; LEMANSKE, R. F. Asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 350-362, 2001.

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

CAMPBELL, I. A.; DOUGLAS, J. G.; FRANCIS, R. M.; PRESCOTT, R. J.; REID, D. M. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. **Thorax**, v. 59, n. 9, p. 761-768, 2004.

CARVALHO, P. E. R.; Espécies Florestais Brasileiras: Recomendações Silviculturais, Potencialidades e Uso da Madeira, EMBRAPA: Brasília, 1994.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. B.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CHALMERS, G. W.; MACLEOD, K. J.; LITTLE, S. A.; THOMSON, L. J.; MCSHARRY, C. P.; THOMSON, N. C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. **Thorax**, v. 57, n. 3, p. 226-230, 2002.

CHAUDHURI, R.; LIVINGSTON, E.; MCMAHON, A. D.; THOMSON, L.; BORLAND, W.; THOMSON, N. C. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 168, n. 11, p. 1308-1311, 2003.

CLEMENT, Y. N.; WILLIAMS, A. F.; ARANDA, D.; CHASE, R.; WATSON, N.; MOHAMMED, R. Medicinal herb use among asthmatic patients attending a specialty care facility in Trinidad. **BMC Complement. Alter. Med.**, v. 5, p. 3, 2005.

COCKCROFT, D. W.; KILLIAN, D. N.; MELLON, J. A.; HARGREAVE, F. E. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. **Clin. Allergy**, v. 7, p. 235-243, 1997.

COCKCROFT, D. W.; SWYSTUN, V. A. Asthma control versus asthma severity.. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 98, n. 6 pt. 1, p. 1016-1018, 1996.

COHN, L.; ELIAS, J. A.; CHUPP, G. L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 22, p. 789-815, 2004.

CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 3., 2002. **Rev. AMRIGS**, v. 46, n. ¾, p. 151-172, 2002.

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE ESPIROMETRIA, 1., 1996. **J. Pneumol.**, v. 22, n. 3, p. 105-164, 1996.

DEMPSEY, O. J.; KENNEDY, G.; LIPWORTH, B. J. Comparative efficacy and antiinflammatory profile of one daily therapy with leukotriene antagonist or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 109, p. 68-74, 2002.

DEVEREUX, G.; SEATON, A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 115, n. 6, p. 1109-1117, 2005.

DEZATEUX, C.; STOCKS, J.; DUNDAS, I.; FLETCHER, M. E. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 159, n. 2, p. 403-410, 1999.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência**. São Paulo: UNESP, 1996. p. 87,120-125.

DICPINIGAITIS, P. V.; DOBKIN, J. B.; REICHEL, J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. **J. Asthma**, v. 39, n. 4, p. 291-297, 2002.

DJUKANOVIC, R.; WILSON, J. W.; BRITTEN, K. M.; BATEMAN, E. D.; BOUSHEY, H. A.; BOUSQUET, J.; BUSSE, W. W.; CLARK, T. J.; PAUWELS, R.A. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 170, n. 8, p. 836-844, 2004.

DRAZEN, J. M.; ISRAEL, E.; O'BYRNE, P. M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 3, p. 197-206, 1999.

EASTELL, R.; REID, D. M.; COMPSTON, J.; COOPER, C.; FOGELMAN, I.; FRANCIS, R. M.; HOSKING, D. J.; PURDIE, D. W.; RALSTON, S. H.; REEVE, J.; RUSSELL, R. G.; STEVENSON, J. C.; TORGERSON, D.J. A UK Consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **J. Intern. Med.**, v. 244, n. 4, p. 271-292, 1998.

EGASHIRA, Y.; NAGANO, H. A multicenter clinical trial of TJ-96 in patients with steroid-dependent bronchial asthma. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 685, p. 580-583, 1993.

EHRH, P. O.; ABERG, H.; LARSSON, K. Quality of life in primary care asthma. **Respir. Med.**, v. 95, n. 1, p. 22-30, 2001.

ELISABETSKY, E. Pesquisas em plantas medicinais. **Ciênc. Cult.**, v. 39, n. 8, p. 697-702, 1987.

EMERIAU, J. P.; MANCIET, G.; BORDE, C.; RAYNAL, F.; GALLEY, P. Measurement of the intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin and the exchangeable potassium pool in elderly patients treated with anthraquinone glycosides. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v. 7, n. 10, p. 799-801, 1983.

EMERY, C. F.; LEATHERMAN, N. E.; BURKER, E. J.; MCINTYRE, N. R. Psychological outcomes of a pulmonary rehabilitation program. **Chest**, v. 100, p. 613-617, 1991.

ERNEST, E. Complementary therapies in asthma: what patients use. **J. Asthma**, v. 35, p. 667-671, 1998.

EVANS, D. J.; TAYLOR, M. B.; ZETTERSTROM, O.; CHUNG, K. F.; O'CONNOR, B. J.; BARNES, P.J. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 1412-1418, 1997.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

FERNANDES, A. L. G.; OLIVEIRA, M. A. Avaliação da qualidade de vida na asma. **J. Pneumol.**, v. 23, p. 148-152, 1997.

FRIEDMAN, N. J.; ZEIGER, R. S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. **J. Allergy Clin Immunol.**, v. 115, n. 6, p. 1238-1248, 2005.

GIBSON, P.G.; WLODARCZYK J.; HENSLEY M.J.; MURREE-ALLEN K.; OLSON L.G.; SALTOS N. Using quality-control analysis of peak expiratory flow recordings to guide therapy for asthma. **Ann Intern Med** 123:488-92, 1995.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global strategy for asthma management and prevention (updated 2005)**. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, (NHLBI), 2005.

GROSS, N. Ipratropium bromide. **N. Engl. J. Med.**, v. 319, p. 486-494, 1988.

GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 46, n. 12, p. 1417-1432, 1993.

GUILLEVIN, L.; PAGNOUX, C.; MOUTHON, L. Churg-strauss syndrome. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, v. 25, n. 5, p. 535-545, 2004.

GUYATT, G. H.; NAYLOR, D.; JUNIPER, E. F.; HEYLAND, D.; COOK, D. The evidence-based medicine working group. Users' guides to the medical literature. IX How to use an article about health-related quality of life. **JAMA**, v. 277, p. 1232-1237, 1997.

GUZZO, G. C. **Estudo da frequência e causalidade dos eventos adversos registrados nos estudos de bioequivalência realizados na unidade de farmacologia clínica nos anos de 2000 a 2003**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

HÖGEL, J.; GAUS, W. Studies on the efficacy of unconventional therapies. **Arzneimittel-Forschung.**, v. 45, n. 1, p. 88-92, 1995.

HOLGATE, S.T. Asthma: a dynamic disease of inflammation and repair. **Ciba Found Symp.** v. 206, p. 5-28, 1997.

_____. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 104, n. 6, p. 1139-1146, 1999.

_____. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. **Respir. Med.**, v. 94, suppl. D, p. S3-S6, 2000.

HOLLOWAY, J. W.; BEGHE, B.; HOLGATE, S. T. The genetic basis of atopic asthma. **Clin. Exp. Allergy**, v. 29, n. 8, p. 1023-1032, 1999.

HUANG, H. C.; LEE, C. R.; WENG, Y. Y.; LEE, M.; LEE, Y. T. Vasodilator effect of Scoparone (6,7-dimethoxycoumarin) from a Chinese herb. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 218, p. 123-128, 1992.

HUNTLEY, A.; ERNST, E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. **Thorax**, v. 55, p. 925-929, 2005.

HYLAND, M. E.; KENYON, C. A. P.; JACOBS, P. A. Sensitivity quality of life domains and constructs to longitudinal change in a clinical trial comparing salmeterol with placebo in asthmatics. **Quality Life Res.**, v. 3, n. 2, p. 121-126, 1994.

HYLAND, M. E.; FINNIS, S.; IRVINE, S. H. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. **J. Psychomatic. Res.**, v. 35, p. 99-110, 1991.

JACOBS, J. E.; VAN DE LISDONK, E. H.; SMEELE, I.; VAN WEEL, C.; GROU, R. P. T. M. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. **Fam. Pract.**, v. 18, p. 574-580, 2001.

JAKOBSSON, T.; CRONER, S.; KJELLMAN, N. I.; PETTERSSON, A. VASSELLA, C.; BJORKSTEN, B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. **Allergy**, v. 49, n. 6, p. 413-420, 1994.

JEFFERY, P. K.; GODFREY, R. W.; ADELROTH, E.; NELSON, F.; ROGERS, A.; JOHANSSON, S. A. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 145, n. 4 pt. 1, p. 890-899, 1992.

JUNIPER, E. F. Effect of asthma on quality of life. **Can. Respir. J.**, v. 5, suppl. A, p. 77A-84A, 1998.

_____. Quality of life questionnaire: Does statistically significant=clinically important? **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 102, n. 1, p. 16-17, 1998.

JUNIPER, E. F.; GUYATT, G. H.; EPSTEIN, R. S.; FERRIE, P. J.; JAESCHKE, R.; HILLER, T. K. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. **Thorax**, v. 47, p. 76-83, 1992.

JUNIPER, E. F.; GUYATT, G. H.; FERRIE, P. J.; GRIFFITH, L. E. Measuring quality of life in asthma. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 147, n. 4, p. 832-838, 1993.

JUNIPER, E. F.; GUYATT, G. H.; WILLAN, A.; GRIFFITH, L. E. Determining a minimal important change in disease-specific quality of life questionnaire. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 47, n. 1, p. 81-87, 1994.

JUNIPER, E. F.; JOHNSTON, P. R.; BORKHOFF, C. M.; GUYATT, G. H.; BOULET, L. P.; HAUKIOJA, A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 151, p. 66-70, 1995.

JUNIPER, E. F.; KLINE, P. A.; VANZIELEGHEM, M. A.; RAMSDALE, E. H.; O'BYRNE, P. M.; HARGREAVE, F. E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 142, n. 4, p. 832-836, 1990.

JUNIPER, E. F.; NORMAN, G. R.; COX, F. M.; ROBERTS, J. N. Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. **Eur. Respir. J.**, v. 18, p. 38-44, 2001.

JUNIPER, E. F.; PRICE, D. B.; STAMPONE, P. A.; CREEMERS, J. P. H. C.; MOL, S. J. M.; FIREMAN, P. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. **Chest**, v. 121, n. 6, p. 1824-1832, 2002.

JUNIPER, E. F.; SVENSSON, K.; O'BYRNE, P. M.; BARNES, P. J.; BAUER, C. A.; LOFDAHL, C. G.; POSTMA, D. S.; PAUWELS, R. A.; TATTERSFIELD, A. E.; ULLMAN, A. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. **Eur. Resp. J.**, v. 14, p. 1038-1043, 1999.

JUNIPER, E. F.; WISNIEWSKI, M. E.; COX, F. M.; EMMETT, A. H.; NIELSEN, K. E.; O'BYRNE, P. M. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. **Eur. Resp. J.**, v. 23, p. 287-291, 2004.

KELLER, K. Herbal medicinal products in German and Europe: experiences with national and European assessment. **Drug Inf. J.**, v. 30, n. 4, p. 933-948, 1996.

KETELAARS, C. A. J.; SCHLÖSSER, M. A. G.; MOSTERT, R.; ABU-SAAD, H. H.; HALFENS, R. J. G.; WOUTERS, E. F. M. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 51, p. 39-43, 1996.

KIDNEY, J.; DOMINGUEZ, M.; TAYLOR, P. M.; ROSE, M.; CHUNG, K. F.; BARNES, P.J. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 151, n. 6, p. 1907-1914, 1995.

KIM, Y. K.; KIM, S. H.; TAK, Y. J.; JEE, Y. K.; LEE, B. J.; KIM, S. H.; PARK, H. W.; JUNG, J. W.; BAHN, J. W.; CHANG, Y. S.; CHOI, D. C.; CHANG, S. I.; MIN, K. U.; KIM, Y. Y.; CHO, S. H. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. **Clin. Exp. Allergy**, v. 32, n. 12, p. 1706-1712, 2002.

KUMAR, R. K. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy. **Pharmacol. Ther.**, v. 91, p. 93-104, 2001.

LEAL, L. K.; FERREIRA, A. A. G.; BEZERRA, G. A.; MATOS, F. J. A.; VIANA, G. S. B. Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. **J. Ethnopharmacol.**, v. 70, n. 2, p. 151-159, 2000.

LEAL, L. K.; NECHIO, M.; SILVEIRA, E. R.; CANUTO, K. M.; FONTENELE, J. B.; RIBEIRO, R. A.; VIANA, G. S. Anti-inflammatory and smooth muscle relaxant activities of the hydroalcoholic extract and chemical constituents from *Amburana cearensis* A C Smith. **Phytother. Res.**, v. 17, n. 4, p. 335-340, 2003.

LEAL, L. K. A. M.; MATOS, M. E.; MATOS, F. J. A.; RIBEIRO, R. A.; FERREIRA, F. V.; VIANA, G. S. B. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the hydroalcoholic extract and coumarin from *Torresea cearensis* Fr. **All. Phytomedicine**, v. 4, n. 3, p. 221-227, 1997.

LIM, Z. H.; YANG, B. Effects of Ginkgo leaf concentrated oral liquor in treating asthma. **Chung Kuo Ching Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.**, v. 17, p. 216-218, 1997.
LIPWORTH, B. J. Leukotriene-receptor antagonists. **Lancet**, v. 353, n. 9146, p. 57-62, 1999.

LOUIS, R.; LAU, L. C.; BRON, A. O.; ROLDAAN, A. C.; RADERNECKER, M.; DJUKONOVIC, R. The relationship between airways inflammation and asthma severity [abstract]. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 161, p. 9-16, 2000.

LUNDBACK, B. Epidemiology of rhinitis and asthma. **Clin. Exp. Allergy**, v. 28, p. 3-10, 1998.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2001.

MANSFELD, H. J.; HOHRE, H.; REPGES, R.; DETHLEFSEN, U. Therapy of bronchial asthma with dried ivy leaf. **Munch. Med. Wschr.**, v. 140, p. 32-36. 1998.

MARCO, R. D.; LOCATELLI, F.; SUNYER, J.; BURNEY, P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women: a retrospective analysis of the data of European Respiratory Health Survey. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, p. 68-74, 2000.

MARKS, G. B.; DUNN, S. M.; WOOLCOCK, A. J. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 45, p. 461-472, 1992.

MARQUES, L. C. Aspectos legais dos fitoterápicos: comentários da Resolução ANVS nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. **Fármacos e medicamentos**, v. 7, n. 6, p. 32-39, 2000.

MARSHALL, M. E.; MENDELSON, L.; BUTLER, K.; RILEY, L.; CANTRELL, J.; WISEMAN, C.; TAYLOR, R.; MACDONALD, J. S. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with coumarin (1,2-benzopyrone) and cimetidine: a pilot study. **J. Clin. Oncol.**, v. 5, n. 6, p. 862-866, 1987.

MARTINEZ, F. D.; WRIGHT, A. L.; TAUSSIG, L. M.; HOLBERG, C. J.; HALONEN, M.; MORGAN, W. J. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, n. 3, p. 133-138, 1995.

MASH, B.; BHEEKIE, A.; JONES, P. W. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. **Cochrane Database Syst Rev.**, (2):CD002160, 2000.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil**. 2. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2000.

MCDONALD, R. P. **Factor of analysis and related methods**. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, 1985.

MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. Ensaio clínico de medicamentos no Brasil. **Fármacos & Medicamentos**, v. 6, p. 36-40, 2000.

MORAES, M. O.; BEZERRA, F. A. F.; LOTUFO, L. C.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A. Avaliação clínica da eficácia e segurança de fitoterápicos no Brasil. **Arq. Bras. Fitomed. Cient.**, v. 1, n. 1, p. 30-39, 2004.

MOTULSKY, H. **Intuitive biostatistics**. Oxford: Oxford University Press, 1995.

MULLER, N.; BRYAN, A. C.; ZAMEL, N. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. **J. Appl. Physiol.**, v. 50, n. 2, p. 279-282, 1981.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. **Online instructions and guidelines. 2006**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>>. Acesso em: 18 jan. 2008.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. Expert panel report 2: Practical guide for diagnosis and management of asthma. **NIH Publ.** 97, 4051, 1997.

NELSON, H. S. Beta-adrenergic bronchodilator. **N. Engl. J. Med.**, v. 333 p. 499-506, 1995.

NETTO, E. M.; SHUQAIR, N. S. M. S. A. Q.; BALBINO, E. E.; CARVALHO, A. C. B. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. **Rev. Fitos**, v. 1, n. 3, 2006.

NISHIOKA, S. A. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. **Prát. Hosp.**, a. 8, n. 45, p. 13-17, 2006. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/artigo_pratica_hospitalar.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2008.

O'DONNELL, D. E. ; LANN, M. ; WEBB, K. A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 160, p. 542-549, 1999.

O'DONNELL, D. E.; FORKERT, L.; WEBB, K. A. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. **Eur. Respir. J.**, v. 18, n. 6, p. 914-920, 2001.

PARÉ, P. D.; LAWSON, L. M.; BROOKS, L. A. Patterns of response to inhaled bronchodilators in asthmatics. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 127, n. 6, p. 680-685, 1983.

PAUWELS, R. A.; LOFDAHL, C. G.; POSTMA, D. S.; TATTERSFIELD, A. E.; O'BYRNE, P.; BARNES, P. J.; ULLMAN, A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, n. 20, p. 1405-1411, 1997.

PAYA, M.; HALLIWEL, B.; HOULT, J. R. Interactions of a series of coumarins with reactive oxygen species: scavenging of superoxide, hypochlorous acid and hydroxyl radicals. **Biochemical. Pharmacol.**, v. 44, n. 2, p. 205-214, 1992.

PEREIRA, C. A. C.; BARRETO, S. P.; SIMÕES, J. G.; PEREIRA, F. W. L.; GERSTLER, J. G.; NAKATANI, J. Valores de referência para a espirometria de uma amostra da população brasileira adulta. **J. Pneumol.**, v. 18, n. 1, p.10-22, 1992.

PESCI, A.; BALBI, B.; MAJORI, M. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur. Respir. J.**, v.12, p. 380-386, 1998.

PETER, J. B. **National Heart And Lung Institute.** London, England, 2006.

PHILLIPSON, J. **Herbal drugs and phytopharmaceuticals.** Medpharm, Stuttgart, 1994.

PIO CORRÊA, M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984.

RATTES, S. Promoção do uso racional de fitoterápicos : uma abordagem no ensino de farmacognosia. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.11, n. 2, p. 57-69, 2001.

REED, C. E.; OFFORD, K. P.; NELSON, H. S.; Li, J. T.; TINKELMAN, D. G. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 101, p. 14-23, 1998.

ROBBERS, E.; SPEEDIE, K.; TYLER, E. **Pharmacognosy and parmacobiotechnology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

ROBINSON, D. S.; HAMID, Q.; YING, S.; TSICOPOULOS, A.; BARKANS, J.; BENTLEY, A. M, CORRIGAN, C.; DURHAM, S. R.; KAY, A. B. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, n. 5, p. 298-304, 1992.

RODRIGUES JUNIOR, R.; PEREIRA, C. A. C. Resposta broncodilatadora na espirometria: que parametros e valores são clinicamente relevantes em doenças obstrutivas? **J. Pneumol.**, v. 27, n. 1, p. 35-47, 2001.

RODRIGO, C.; RODRIGO, G. Treatment of acute asthma lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered bymetered-dose inhaler with a spacer. **Chest**, v. 106, p. 1071-1076, 1994.

ROTBLETT, M., ZIMENT, I. **‘Evidence-basedherbal medicine’**. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002.

ROWE, B. H.; OXMAN, A. D. Performance of an asthma quality of life questionnaire in an outpatient setting. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 148, p. 675-681, 1993.

RUTTEN-VAN, M. M. P.; CUSTERS, F.; VAN DOORSLAER, E. K.; JANSEN, C. C.; HEURMAN, L.; MAESEN, F. P.; SMEETS, J. J.; BOMMER, A. M.; RAAIJMAKERS, J. A. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. **Eur. Respir. J.**, v. 8, n. 6, p. 888–898, 1995.

SALVI, S. S.; KRISHNA, M.T.; SAMPSON, A. P. The antiinflammatory effects of leukotrine-modifying drugs and their use in asthma. **Chest**, v. 119, p. 1533-1546, 2001.

SAN LIN, R. **Phytochemicals and antioxidants**: functional foods. New York: Chapman & Hall, 1994.

SCHWARTZSTEIN, R, LILLY, J.; ISRAEL,E.; BASNER, R.; SPARROW, D.; WEINBERGER, S.; WEISS, J. W. Breathlessness of asthma differs from that of external resistive loading. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 143, p. suppl. p. A596, 1991.

SHAO, C. ; CHEN, F. ; TANG, Y. Clinical and experimental study on *Ligusticum wallichii* mixture in preventing and treating bronchial asthma. **Chung Kuo Ching Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.**, v. 14, p. 465–468, 1994.

SILVA, L. M. C.; SILVA, L. C. C. Validação do questionário de qualidade de vida na asma (Juniper) para o português brasileiro. **Rev. AMRIGS**, v. 51, n. 1, p. 31-37, 2007.

SILVA, M. G.; NASPITZ, C. K.; SOLÉ, D.. Qualidade de vida nas doenças alérgicas: por que é importante avaliar?. **Rev. Bras. Alergia Imunopatol.**, v. 23, n. 6, p. 260-269, 2000.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHMANN, J. R. “**Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**”. 5. ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS, 1998.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. IV Diretrizes para o manejo da asma. **J. Bras. Pneumol** , v. 32, suppl. 7, p. S447-474, 2006.

SOLÉ, D.; YAMADA, E.; VANA, A. T.; WERNECK, G.; FREITAS, L. S.; SOLOGUREN, M. J.; BRITO, M.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; STEIN, R. T.; MALLOL, J. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. **J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.**, v. 11,n. 2, p. 123, 2001.

SPIPKER, B. (Ed.) **Quality of life assesments in clinical trials**. Philadelphia: Lippincontt Williams & Wilkins, 1993.

STORMS, W.W. Asthma associated with exercise. **Immunol Allergy Clin N Am.**25:31-43, 2005.

SUTTIE, J.W. The biochemical basis of wafarin therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, v. 214, p.13-16, 1987.

SYKES, N. P. Methods for clinical research in constipation. In: MAX, B.M.; LYNN, J. (Eds). **Symptom research: methods and opportunities**. Disponível em: <http://sympthomreserch.nih.gov/chapter_3/ensauthorbio.htm>. Acesso em: 25 jun. 2008.

TATTERSFIELD, A. E.; HALL, I. P. Are beta2-adrenoceptor polymorphisms important in asthma--an unravelling story. **Lancet**, v. 364, n. 9444, p. 1464-1466, 2004.

TEETER, J.G.; BLEECKER, E.R. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adults asthmatics. **Chest**, v. 113, n. 2, p. 272-277, 1998.

TERRA FILHO, J. **Medicina** (Ribeirão Preto), v. 31, p. 191-207, 1998.

THIRUVENGADAM, K. V.; HARANATH, K.; SUDARSAN, S.; SEKAR, T. S.; RAJAGOPAL, K. R.; ZACHARIAN, M. G.; DEVARAJAN, T. V. *Tylophora indica* in bronchial asthma. **J. Indian Med. Assoc.**, v. 71, n. 7, p. 172-177, 1978.

THOMSON, N.C; CHAUDHURI, R; LIVINGSTON, E. Asthma and cigarette smoking. **Eur Respir J** 2004;24(5):822-33.

TYLER, V.; BRADY, L.; ROBERS, J. **Pharmacognosy**. 9. ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1998.

URATA, Y. YOSHIDA, S.; IRIE, Y.; TANIGAWA, T.; AMAYASU, H.; NAKABAYASHI, M.; AKAHORI, K Treatment of asthma patients with herbal medicines TJ-96; a randomized controlled trial. **Respir. Med.**, v. 96, n. 6, p. 469- 474, 2002.

VICHYANOND, P.; SUNTHORNCHART, S.; SINGHIRANNUSORN, V.; RUANGRAT, S.; KAEWSOMBOON, S.; VISITSUNTHORN, N. Prevalence of asthma, allergin rhinitis and eczema among university students in Bangkok. **Respir. Med.**, v. 96, p. 34-38, 2002.

VIGNOLA, A. M.; CHANEZ, P.; CAMPBELL, A. M.; SOUQUES, F.; LEBEL, B.; ENANDER I.; BOUSQUET, J. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 157, p. 403-409, 1998.

VIRCHOU, J. C.; PRASSE, A.; NAYA, I. Zafirlukast improves control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, n. 2, p. 578-585, 2000.

WEINBERG, M, HENDELES, L. Drug therapy: theophylline in asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 1380-1388, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine**. Geneva, 1993. p. 1-86.

WORLD HEALTH ORGANIZATION .vol.83 no.7 Genebra, 2005.

WISNIEWSKI, M.; EMMETT, A.; PETROCELLA, V.; KALBERG, C.; COX, F.; RICKARD, K. Principle component analysis of the ASTHMA QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE AQLQ(S) to examine the addition of information to clinical and symptom measures in patients with asthma abstract. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 155:A, 1997.

XU, D.; XU, R. H. Prevention and treatment of seasonal asthmatic patients by combined invigorating kidney for preventing asthma tablets and beclomethasone dipropionate. **Chung Kuo Ching Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.**, v. 17, p. 721–723, 1997.

ZAMBRANO, J. C.; CARPER, H. T.; RAKES, G. P.; PATRIE, J.; MURPHY, D. D.; PLATTS-MILLS, T. A.; HAYDEN, F.; GWALTNEY, J.; HATLEY, Y.; OWENS, A. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 111, n. 5, p. 1008-1016, 2003.

ZOU, J. P.; GU, F. Q.; LIAO, W. J. Clinical study on treating asthma of cold type with Wenyang Tonglulo mixture. **Chung Kuo Ching Hsi I Chieh Ho Tsa Chih**, v. 16, p. 529–532 , 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA
PERSISTENTE LEVE

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado, _____, ____ anos, RG N^o _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos pesquisadores : Prof^a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Elisete Mendes Carvalho, da Unidade de Pesquisa Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceara. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar o efeito do Xarope de Cumaru em pacientes que possuem Asma. O Cumaru é uma planta utilizada pela população para diminuir a falta de ar e facilitar a retirada da secreção do pulmão de pessoas que sofrem de problemas respiratórios. Os resultados desse estudo repassados à população possibilitarão o seu uso no tratamento da asma.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica. Após esta etapa, você será submetido a uma história médica e exame físico onde um dos pesquisadores lhe fará um exame, medindo o seu pulso, sua temperatura, seu peso, sua altura e sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma) e um exame do pulmão (espirometria). Será perguntado se você teve ou tem alguma doença, alergia a medicamentos e se você faz uso regular de algum medicamento.

Em seguida você responderá a um questionário de qualidade de vida contendo perguntas sobre como você vem se sentindo em relação a sua doença.

Em visita à Unidade de Farmacologia, será coletada, através de uma veia de seu antebraço, amostra de sangue para exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue como hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas) no período pré e pós-estudo.

Para que possamos avaliar se este medicamento é realmente eficaz, necessitamos fazer um sorteio. Portanto, após a sua inclusão no estudo e assinatura do termo de consentimento sortearmos os dois grupos de tratamento. Se você for sorteado no grupo CUMARU você receberá o medicamento contendo Cumaru. Se você for sorteado para o PLACEBO você receberá o xarope, mas sem conter o Cumaru, este medicamento é conhecido como placebo, pois não tem eficácia terapêutica. Assim, você receberá gratuitamente na Unidade de Farmacologia, 07 frascos do Xarope (CUMARU OU PLACEBO) para tomar 45mL três vezes ao dia durante um período de 15 dias em sua própria residência.

Um dia após o último dia de tratamento, você deverá retornar a Unidade de Farmacologia Clínica para nova avaliação e posterior coleta de uma amostra de sangue para realização de novos exames laboratoriais, realizará novamente a espirometria, responderá ao questionário de qualidade de vida e, em seguida, receberá alta do estudo.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você siga o protocolo.

Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

- Você não pode ser dependente de drogas ou álcool;
- Você não pode ter doado sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo;
- Você não pode ingerir nenhum tipo de bebida alcoólica durante o período das administrações subsequentes do medicamento.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico:

- comparecer na data e horários informados;
- tomar toda a medicação prevista;

- retornar à Unidade de Pesquisa UNIFAC na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames (pós estudo), independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

Aos paciente do sexo feminino é condição indispensável para participação no ensaio clínico que não estejam grávidas, comprovado por exame de gravidez (Beta-HCG). Não é permitida a participação se vier a ficar grávida após o exame, se estiver amamentando, ou se estiver pretendendo engravidar durante o prazo de duração do estudo. Caso, mesmo tendo considerado estas precauções, vier a suspeitar que engravidou durante a participação no estudo, deverá comunicar imediatamente o fato à equipe e deverá interromper sua participação.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo tem objetivo de submetê-lo a um tratamento para o seu problema respiratório. Durante todo esse período você fará todo o acompanhamento médico e laboratorial da sua doença gratuitamente.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Para você realizar os exames de sangue será necessário puncionar (furar com um agulha esterilizada) uma veia do seu antebraço e isto as vezes pode provocar algum grau de dor e também algum tipo de hematoma no local, mas de leve intensidade.

O uso do Xarope de Cumaru pode ocasionalmente causar reações como aumento das batidas do coração, tremor nas mãos. Lembramos que qualquer medicamento pode as vezes determinar o aparecimento de reações imprevisíveis

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição, sem qualquer custo.

Qualquer efeito indesejável deve ser comunicado o mais rápido possível aos pesquisadores responsáveis. Você pode comparecer ao Hospital Universitário Walter Cantídio ou entrar em contato por telefone, utilizando os números indicados no final deste Termo.

RESSARCIMENTO

Você não será ressarcido pela participação no estudo, entretanto, receberá gratuitamente o Xarope em quantidade suficiente para o período de 15 dias de tratamento e uma ajuda de custo no valor de R\$ 3,20 (três reais e vinte centavos)

para o deslocamento para cada etapa de avaliação realizada na Unidade de Farmacologia Clínica em data e horário previamente estabelecido pela pesquisadora responsável. Ressalta-se que após ter sido submetido a coleta de sangue em jejum para a realização dos exames laboratoriais, você receberá gratuitamente um lanche na própria unidade.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento desta Instituição.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função:

- da ocorrência de eventos adversos;
- da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo;
- do não cumprimento das normas estabelecidas;
- de qualquer outro motivo que, a critério dos pesquisadores, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes;
- da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade de Pesquisa UNIFAC o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Pesquisa UNIFAC não lhe identificará por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo membros do Comitê de Ética em Pesquisa, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentar(es) envolvido(s) terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão **em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis**, com o propósito de verificar

os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Pesquisa UNIFAC e solicitar que a mesma contate os pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contatar a Unidade de Pesquisa UNIFAC para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como paciente. Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal do Ceará para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha avaliação clínica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores, monitores, auditores, membros do Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas condições estabelecidas descritas nos itens acima.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do estudo.

Fortaleza, ___/___/___.

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura do voluntário
PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura
TESTEMUNHA	DATA	Assinatura

Telefones para Contato

Dra. Maria Elisabete Amaral De Moraes	(85) 3223-2600
Dr. Manoel Odorico De Moraes	(85) 3366-8201
Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra	(85) 3366-8250
Fisioterapeuta Elisete Mendes Carvalho	(85) 9909-5738

APÊNDICE B
FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF)


FOLHA DE CADASTRO

DADOS DO PACIENTE			
Nome			
Nascimento:	Data: _____	Idade: _____	Cidade: _____
Sexo:	<input type="checkbox"/> Masculino		<input type="checkbox"/> Feminino
Grau de Instrução:			
Ocupação:			
Estado Civil:	<input type="checkbox"/> Solteiro (a)	<input type="checkbox"/> Casado (a)	<input type="checkbox"/> Viúvo (a) <input type="checkbox"/> Divorciado (a)
Filiação:	Mãe: _____		
Endereço Residencial:	Rua: _____		
	Bairro: _____ CEP _____ Cidade: _____		
Telefone(s):	Residencial: _____	Celular: _____	Recados: _____
RG	Nº _____	Órgão Emissor: _____	Data Emissão: _____
CPF	Nº _____		

Investigador Principal: Maria Elisabete Amaral de Moraes
Pesquisador Responsável:
Pesquisador Responsável:
Pesquisador Responsável:
Telefone: 3366-8250


1- HISTÓRIA CLÍNICA - PRÉ-ESTUDO

1/1

Medidas Antropométricas					
Pressão Arterial Sistólica/Diastólica (Após 5 min sentado)	Pulso Arterial	Altura	Peso Corporal (Roupas leves)	Índice de Massa Corporal - IMC	Temperatura (axilar)
mm/Hg	batimentos/min	m	kg	Kg/m ²	°C

Revisão de Sistemas			
Sistema / História	NÃO	SIM	Forneça os detalhes que julgar pertinentes
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alergia a fármacos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Qual (is)?
Olhos-ouvidos-nariz-garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Geniturinário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sistema Nervoso Central	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematopoiético-Linfático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Endócrino-Metabólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dermatológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Estabilidade Emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abuso de Álcool ou Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História Cirúrgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História Familiar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Outras Informações		O profissional deve também averiguar se há suspeita de não enquadramento do paciente em função dos Critérios de Inclusão / Exclusão, assinalando o campo apropriado nas folhas onde constam estes critérios.				
Voluntárias	Hist. Obstétrica	Gest.:	Partos:	Abortos:	Cesáreas:	DUM:
Mulheres	Método Anticoncepcional		<input type="checkbox"/> ACO	<input type="checkbox"/> ACIM	<input type="checkbox"/> DIU	<input type="checkbox"/> Outro:
Tabagismo	<input type="checkbox"/> Fumante	Qtde:	Doação de Sangue			<input type="checkbox"/> Nunca Doou
<input type="checkbox"/> Nunca Fumou	<input type="checkbox"/> Ex-Fumante	Época:				<input type="checkbox"/> Última doação:
Café	<input type="checkbox"/> Nega Consumo	Qtde. / dia :	Outras Informar p.ex., o nome do anticoncepcional inf:			
Chá	<input type="checkbox"/> Nega Consumo	Qtde. / dia :				
Álcool	<input type="checkbox"/> Nega Consumo	Qtde. / sem.:				

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ - _____

**1- EXAME FÍSICO - PRÉ-ESTUDO**

1/2

Exame realizado em: ____ / ____ / ____

Exame Físico			
Item	Normal	Anormal	Forneça os detalhes que julgar pertinentes
Aparência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pele/Mucosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento cefálico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abdômen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gânglios Linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Condição Neurológica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comentários Adicionais:			

Responsável pela Avaliação_____
Assinatura_____
Data

UNIFAC ____ / ____ - _____


1- AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA - PRÉ-ESTUDO

1/3

Exame realizado em: ____ / ____ / ____

AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA		
Tipo de tórax	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Tonel <input type="checkbox"/> <i>Pectus carinatum</i> <input type="checkbox"/> <i>Pectus excavatum</i>	
Palpação Expansibilidade Torácica	<input type="checkbox"/> Simétrica <input type="checkbox"/> Assimétrica <input type="checkbox"/> Diminuída	
Tosse	<input type="checkbox"/> Produtiva <input type="checkbox"/> Não produtiva <input type="checkbox"/> Seca <input type="checkbox"/> Persistente <input type="checkbox"/> Intermitente <input type="checkbox"/> Ao longo do dia	
Dispneia	<input type="checkbox"/> Progressiva, se agrava com o passar do tempo <input type="checkbox"/> Persistente presente todos os dias <input type="checkbox"/> Piora com o exercício <input type="checkbox"/> Piora durante as infecções respiratórias	
Padrão respiratório	<input type="checkbox"/> Costal superior <input type="checkbox"/> Tóraco-abdominal	
Ausculata Pulmonar	Ruídos contínuos: <input type="checkbox"/> Roncos <input type="checkbox"/> Sibilos <input type="checkbox"/> Estridor Ruídos descontínuos <input type="checkbox"/> Crepitantes <input type="checkbox"/> Subcrepitantes	
Aspecto da expectoração	<input type="checkbox"/> Mucóide (esbranquiçada) <input type="checkbox"/> Mucopurulenta (amarelo-esverdeada) <input type="checkbox"/> Sanguinolenta	

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ - _____



Data: ____ / ____ / ____

OUTRAS INFORMAÇÕES**Terapia Medicamentosa**

Faz uso de broncodilatador?		SIM	NÃO
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....		
Faz uso de antibiótico?		SIM	NÃO
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....		
Faz uso de algum outro medicamento?		SIM	NÃO
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....		
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....		
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....		

Comentários Adicionais:

Recomendações

Reiteradas as restrições quanto ao uso de medicamentos ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Reiteradas as restrições de dieta (alimentos e bebidas) ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Reiterada a possibilidade de falha do ACO / DIU, bem como a recomendação do uso de preservativos ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se Aplica
Reiteradas as demais diretrizes e restrições previstas em protocolo ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Solicitado exames laboratoriais e ECG ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ - _____

**2- ESPIROMETRIA – PRÉ-ESTUDO**Exame realizado em: _____ / _____ / _____ **2/1**

Espirometria		Exame realizado em: _____ / _____ / _____	
Parâmetro	Valor Obtido –Pré-BD	Valor Previsto / % Previsto	
VEF ₁			
CVF			
VEF ₁ / CVF x 100 (índice de iffeneau)			
FEF _{25-75%}			
FEF _{75-85%}			
Pico de Fluxo Expiratorio			
Comentários Adicionais:			

Espirometria		Exame realizado em: _____ / _____ / _____	
Parâmetro	Valor Obtido –Pos-BD	Valor Previsto / % Previsto	
VEF ₁			
CVF			
VEF ₁ / CVF x 100 (índice de iffeneau)			
FEF _{25-75%}			
FEF _{75-85%}			
Pico de Fluxo Expiratorio			
Comentários Adicionais:			

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ – _____



Código do Paciente: _____

Número do Paciente: _____

3- ELETROCARDIOGRAMA – PRÉ-ESTUDO

3/1

Exame realizado em: ____/____/____

ASSINALE SE NÃO REALIZADO* (Ver Encerramento do Estudo) ☞

Parâmetros		ECG 12 derivações	
Ritmo Cardíaco:	_____	FC	Bpm
	_____	PRi	S
	_____	QRS	S
	_____	QT	S
Diagnóstico:	Normal <input type="checkbox"/>		
	Anormal <input type="checkbox"/> Não clinicamente significativo		
	Anormal <input type="checkbox"/> Clinicamente significativo (preencher abaixo) ⇨		
Especificação da Anomalia:	_____		

Conclusão:	<input type="checkbox"/> Apto para participação no Estudo	<input type="checkbox"/> Apto com restrições →	Indique as restrições específicas ⇨
	Observações:		

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ - _____


4- EXAMES LABORATORIAIS - PRÉ-ESTUDO

4/1

Exame realizado em: ____ / ____ / ____

*Teste Gravidez	Coletado em:	<input type="checkbox"/> ⇐ Repetição solicitada quando necessário NÃO APLICÁVEL ⇐ <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	Comentários:	

 * Solicitado β HCG quando cabível

Hematologia		Material Coletado em:	
Data Coleta*	Parâmetros	Valor	Valor de Referência
	Hemoglobina g%		Homem: 12,8-17,8 – Mulher: 11,6-15,6
	Hematócrito %		Homem: 40-54 – Mulher: 36-48
	Hemácias 106/mm ³		Homem: 4,5-6,1 – Mulher: 4,1-5,3
	Plaquetas 103/mm ³		150.000 - 450.000
	Leucócitos 103/mm ³		3.600 – 11.000
	Contagem Diferencial (%)		
	Bastões		1 – 7
	Segmentados		45-70
	Eosinófilos		1-6
	Basófilos		0-3
	Linfócitos		20-50
	Monócitos		2-10
	Outros		
Bioquímica		Material Coletado em:	
Data Coleta*	Parâmetro	Valor	Valor de Referência
	Creatinina		Homem: 0,5 – 0,9 Mulher: 0,7-1,20
	TGO		Homem: até 41U/L Mulher até 31U/L
	TGP		Homem: 10-50 Mulher: 10-35
Sorologia (Mulheres)		Material Coletado em:	
	β HCG (CICLO I) Data:	Positivo ()	Negativo ()
	β HCG (CICLO II) Data:	Positivo ()	Negativo ()
	β HCG (CICLO III) Data:	Positivo ()	Negativo ()

* A ser preenchida somente quando a data da coleta do material para a 1ª realização de algum teste diferir da data indicada no cabeçalho. Não usar para repetições

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ – _____


5- CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

5/1

Critérios de Inclusão	
1. Pertencentes ao sexo masculino ou feminino com idade acima de 18 anos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
2. Paciente com diagnóstico de asma estável, mantido regularmente sob tratamento medicamentoso com dipropionato de beclometasona (clenyl spray 250mcg – 750mcg por via inalatória), podendo ser associado ao uso de terapia broncodilatadora de curta duração (salbutamol spray inalatório) como medicação de resgate nas crises, conforme prescrição médica.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
3. Apresenta estabilidade clínica e hemodinâmica.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
4. Capacidade de ingerir os produtos sob investigação.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
5. Capacidade de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
6. Concordou livremente em participar do estudo e assinou o Termo de Consentimento, após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido esclarecidos, antes da realização de qualquer procedimento	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Critérios de Exclusão	
1. Hipersensibilidade conhecida à cumarina ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas graves a qualquer fármaco.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
2. Apresentar história de outras doenças respiratórias que não Asma e/ou infecção respiratória aguda das vias aéreas inferiores caracterizada por pelo menos dois dos três achados.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
3. Pacientes diabéticos ou pacientes com história de hemorragias e/ou discrasias sanguíneas e hipoprotrobinemia.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
4. Pacientes fumantes com mais de 30 anos-maço de tabagismo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
5. Os resultados dos exames laboratoriais foram considerados, pelo investigador, clinicamente significativos para fins deste estudo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
5. Achados eletrocardiográficos que, a critério do investigador, não possibilitam recomendar sua participação no estudo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
7. Tem história atual de abuso de álcool ou drogas ilícitas.(últimos 03 meses)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
8. Foi hospitalizado por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
9. Mulheres grávidas ou lactantes.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
10. Uso de outros medicamentos experimentais 90 dias antes do início estudo ou intenção de usá-los no decorrer do estudo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
11. Pacientes que não pudessem suspender o uso de broncodilatador de curta duração oito horas antes para a realização da espirometria no período pré-estudo, a critério do médico especialista	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
12. Paciente sob uso de narcóticos, corticóides orais, anticoagulantes, antibióticos ou oxigenioterapia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
13. História de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada nos sistemas cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrointestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico ou outros, que possa comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo até o fim.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
14. Qualquer condição que o investigador julgue relevante para a não participação do estudo.	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conclusão	
Após a avaliação da história, exame físico, exames laboratoriais, ECG, critérios de inclusão e exclusão o médico responsável considerou o Voluntário:	<input type="checkbox"/> Apto para participação no Estudo <input type="checkbox"/> Não Apto

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

UNIFAC ____/____ – _____

**6- VISITAS****6/1**

Visita 1

Data: ____ / ____ / ____

INSTRUÇÕES DADAS AO PACIENTE	SIM	NÃO
1. Entregou o diário para o paciente e esclareceu a importância de seu correto preenchimento para o estudo?		
2. Dispensou a medicação para o paciente?		
3. Orientou o paciente quanto ao uso correto da medicação (hora, quantidade, como tomar)?		
4. Orientou o paciente como registrar no diário a intensidade dos seus sintomas?		
5. LEMBROU que o DIÁRIO deve ser entregue na próxima visita?		
6. Lembrou o paciente de trazer as embalagens (frascos) da medicação dispensada?		
7. ENTREGOU os vales-transportes do paciente?		
8. Agendou a próxima visita?		
9. Paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido?		
10. Paciente respondeu questionário de qualidade de vida pré-estudo?		

DATA DA PRÓXIMA VISITA

Data: ____ / ____ / ____

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ - _____

**6- VISITAS****6/2**

Visita 2

Data: ____ / ____ / ____

AVALIAÇÃO DO DIÁRIO REFERENTE AOS SINTOMAS DE TOSSE, FALTA DE AR E EXPECTORAÇÃO

1. Verificar se preencheu corretamente o diário que foi entregue na visita 1 (**registrar possíveis esquecimentos de anotações do diário - Em caso negativo descrever o motivo na página 11-COMENTÁRIOS ADICIONAIS**)

2. Preencher questionário de qualidade de vida na asma pos- estudo

3. Receber de volta os frascos vazios da medicação dispensada

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ - _____

**1- EXAME FÍSICO - PÓS-ESTUDO**

1/2

Exame realizado em: ____ / ____ / ____

Exame Físico			
Item	Normal	Anormal	Forneça os detalhes que julgar pertinentes
Aparência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pele/Mucosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento cefálico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abdômen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Condição Neurológica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematopoiético-Linfático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Endócrino-Metabólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Estabilidade Emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comentários Adicionais:			

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ - _____


1- AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA – PÓS-ESTUDO

1/3

Exame realizado em: ____/____/____

AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA		
Tipo de tórax	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Tonel <input type="checkbox"/> <i>Pectus carinatum</i> <input type="checkbox"/> <i>Pectus escavatum</i>	
Palpação Expansibilidade Torácica	<input type="checkbox"/> Simétrica <input type="checkbox"/> Assimétrica <input type="checkbox"/> Diminuída	
Tosse	<input type="checkbox"/> Produtiva <input type="checkbox"/> Não produtiva <input type="checkbox"/> Seca <input type="checkbox"/> Persistente <input type="checkbox"/> Intermitente <input type="checkbox"/> Ao longo do dia	
Dispneia	<input type="checkbox"/> Progressiva, se agrava com o passar do tempo <input type="checkbox"/> Persistente presente todos os dias <input type="checkbox"/> Piora com o exercício <input type="checkbox"/> Piora durante as infecções respiratórias	
Padrão respiratório	<input type="checkbox"/> Costal superior <input type="checkbox"/> Tóraco-abdominal	
Ausculta Pulmonar	Ruídos contínuos: <input type="checkbox"/> Roncos <input type="checkbox"/> Sibilos <input type="checkbox"/> Estridor Ruídos descontínuos <input type="checkbox"/> Crepitantes <input type="checkbox"/> Subcrepitantes	
Aspecto da expectoração	<input type="checkbox"/> Mucóide (esbranquiçada) <input type="checkbox"/> Mucopurulenta (amarelo-esverdeada) <input type="checkbox"/> Sanguinolenta	

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ - _____

**OUTRAS INFORMAÇÕES**

Data: ____/____/____

Terapia Medicamentosa

Fez uso de broncodilatador durante o estudo?		SIM	NÃO
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....:		
Fez uso de antibiótico durante o estudo?		SIM	NÃO
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....:		
Fez uso de algum outro medicamento durante o estudo?		SIM	NÃO
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....:		
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....:		
Nome:	Dose utilizada:		
Frequência:	Início: Término.....:		
Comentários Adicionais:			

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ - _____

**2- ESPIROMETRIA – PÓS-ESTUDO**

2/1

Exame realizado em: ____/____/____

Espirometria		
Parâmetro	Valor Obtido –Prés-BD	Valor Previsto / % Previsto
VEF ₁		
CVF		
VEF ₁ / CVF x 100 (índice de iffeneau)		
FEF _{25-75%}		
FEF _{75-85%}		
Pico de Fluxo Expiratorio		
Comentários Adicionais:		

Espirometria		
Parâmetro	Valor Obtido –Pos-BD	Valor Previsto / %Previsto
VEF ₁		
CVF		
VEF ₁ / CVF x 100 (índice de iffeneau)		
FEF _{25-75%}		
FEF _{75-85%}		
Pico de Fluxo Expiratorio		
Comentários Adicionais:		

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ – _____


3- ELETROCARDIOGRAMA – PÓS-ESTUDO

3/1

Exame realizado em: ____ / ____ / ____

 ASSINALE SE NÃO REALIZADO* (Ver Encerramento do Estudo) ☞

Parâmetros		ECG 12 derivações	
Ritmo Cardíaco:	_____	FC	bpm
	_____	PRi	s
	_____	QRS	s
	_____	QT	s
Diagnóstico:	Normal <input type="checkbox"/>		
	Anormal <input type="checkbox"/> Não clinicamente significativo		
	Anormal <input type="checkbox"/> Clinicamente significativo (preencher abaixo) ↻		
Especificação da Anomalia:	_____		

Conclusão Comparativa (em relação ao ECG pré-tratamento)	<input type="checkbox"/> Inalterado ou sem alterações clinicamente relevantes		
	<input type="checkbox"/> Nova alteração ou piora em relação à situação inicial	→ Preencher a folha de <i>Eventos Adversos</i> , indicando as condições pré e pós-estudo. Preencher demais folhas complementares s/n	
	<input type="checkbox"/> Melhora em relação à situação inicial		
	<input type="checkbox"/> Outro	→ Especificar abaixo e preencher a folha de <i>Eventos Adversos</i> , se aplicável	
	<input type="checkbox"/> Não comparado		
Observações:			

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____ / ____ - _____



4- EXAMES LABORATORIAIS - PÓS-ESTUDO

4/1

Exame realizado em: ____/____/____

*Teste Gravidez	Coletado em:	<input type="checkbox"/> ⇐ Repetição solicitada quando necessário
		NÃO APLICÁVEL <input type="checkbox"/>
β HCG	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	Comentários:

* Solicitado β HCG quando cabível

Hematologia		Material Coletado em:	
Data Coleta*	Parâmetros	Valor	Valor de Referência
	Hemoglobina g%		Homem: 12,8-17,8 – Mulher: 11,6-15,6
	Hematócrito %		Homem: 40-54 – Mulher: 36-48
	Hemácias 10 ⁶ /mm ³		Homem: 4,5-6,1 – Mulher: 4,1-5,3
	Plaquetas 10 ³ /mm ³		150.000 - 450.000
	Leucócitos 10 ³ /mm ³		3.600 – 11.000
	Contagem Diferencial (%)		
	Bastões		1 – 7
	Segmentados		45-70
	Eosinófilos		1-6
	Basófilos		0-3
	Linfócitos		20-50
	Monócitos		2-10
	Outros		
Bioquímica		Material Coletado em:	
Data Coleta*	Parâmetro	Valor	Valor de Referência
	Creatinina		Homem: 0,5 – 0,9 Mulher: 0,7-1,20
	TGO		Homem: até 41U/L Mulher até 31U/L
	TGP		Homem: 10-50 Mulher: 10-35
Sorologia (Mulheres)		Material Coletado em:	
β HCG (CICLO I) Data:		Positivo ()	Negativo ()
β HCG (CICLO II) Data:		Positivo ()	Negativo ()
β HCG (CICLO III) Data:		Positivo ()	Negativo ()

* A ser preenchida somente quando a data da coleta do material para a 1ª realização de algum teste diferir da data indicada no cabeçalho. Não usar para repetições

Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ – _____



5- ENCERRAMENTO DA ETAPA CLÍNICA

5/1

Realizado em: ____/____/____

Avaliação		
Foram evidenciadas diferenças significativas entre os achados de exame clínico / físico pré e pós-estudo? *	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Foram evidenciadas diferenças significativas entre os resultados de exame laboratoriais pré e pós-estudo? *	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Compareceu à Avaliação Pós-Estudo ou parte dela	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Reiteradas as restrições de doação de sangue e participação em estudos?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim

* As alterações hematológicas ou de história clínicas-físicas consideradas *não significativas* (N.S.) **não devem** ser assinaladas como "Sim"

Término Prematuro	ASSINALE SE <u>NÃO</u> HOUVE TÉRMINO PREMATURO ☞ <input type="checkbox"/>
Ocasão em que foi observada a saída: Data: _____	<input type="checkbox"/> Antes da 1ª internação Durante o ____ Período de Internação <input type="checkbox"/> Antes da administração das terapias previstas <input type="checkbox"/> Após a administração da medicação <input type="checkbox"/> Após ter recebido alta da internação
O fato ocorreu em Função:	Devido a
<input type="checkbox"/> da decisão da Equipe	<input type="checkbox"/> Resposta positiva à reavaliação de Critério de Exclusão <input type="checkbox"/> Não Aderência às exigências do Protocolo <input type="checkbox"/> EAs <input type="checkbox"/> Outras razões, a juízo do investigador
<input type="checkbox"/> da decisão do Voluntário	<input type="checkbox"/> Razões Pessoais <input type="checkbox"/> Retirada Consentimento <input type="checkbox"/> EAs <input type="checkbox"/> Intolerância aos Procedimentos <input type="checkbox"/> Outras razões <input type="checkbox"/> Informação Não Disponível
<input type="checkbox"/> Outros	<input type="checkbox"/> Constatação de Simples Abandono (Não houve retorno por parte do voluntário)
Comentários Adicionais:	

Responsável pelas informações

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ - _____


5- ENCERRAMENTO DA ETAPA CLÍNICA (cont.)

5/2

Informações Finais
Encerramento:

- Conclusão do Estudo - Alta regular da Etapa Clínica após todas as avaliações
 Desistência / Retirada do Consentimento antes da 1ª administração terapia
 Alta regular após Término Prematuro, com as avaliações aplicáveis *
 Encerramento Administrativo do CRF por abandono, sem completar as Avaliações Pós-Estudo **
 Encerramento Administrativo do CRF; o Voluntário permanece sob acompanhamento ***
 (a documentação do acompanhamento ou abandono após o encerramento do CRF será anexada ao Arquivo do Estudo)
 Encerramento devido a óbito (ver Eventos Adversos e Término Prematuro)

Observações:

* O voluntário desistiu ou foi desligado do estudo por qualquer motivo (inclusive EAs), mas compareceu em todos os exames de alta e/ou outras avaliações aplicáveis

** O voluntário abandonou durante as internações ou durante as avaliações pós-estudo, ou não retornou para acompanhamento de EAs .

*** Inclui os casos em que está prevista a conclusão das avaliações e os casos em que EAs permanecem em aberto, sob acompanhamento após o encerramento do CRF. Envolve os casos em que, por questão de prazos, há necessidade de encerramento administrativo do CRF, independentemente do potencial de retorno/comparecimento do voluntário.

(Mesmo com Alta regular, o surgimento de Eventos Adversos pode ensejar acompanhamento *a posteriori* do encerramento deste CRF, que serão documentadas à parte e anexadas ao Arquivo do Estudo)

Comentários Adicionais:
Eu certifico que:

Revisei todos os dados em todas as páginas deste CRF e, até onde é de meu melhor conhecimento, eles estão corretos, completos e, quando transcritos, correspondem exatamente aos registros originais.

 Responsável pela Garantia da Qualidade

 Assinatura

 Data

 Investigador Principal

 Assinatura

 Data

 Responsável pela Avaliação

 Assinatura Data


ANEXO I – FOLHA DE EVENTO ADVERSO

 Nº de Ordem do Evento _____

Assinale caso se trate de uma nova versão relativa ao mesmo evento ⇨

Detalhes Evento	
Início do Evento Adverso	Data: <input type="checkbox"/> Antes da administração do Produto sob Investigação * <input type="checkbox"/> Após a administração, durante a internação <input type="checkbox"/> Após ter recebido alta da internação
	Hora:
Queixa / Diagnóstico	

 * Ocorrências antes da administração do Produto sob Investigação no 1º Período **não** são Eventos Adversos

Classificações	
Seriedade	<input type="checkbox"/> Não Sério <input type="checkbox"/> Sério
Intensidade	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo
Relação c/ Terapia	<input type="checkbox"/> Provável ⇨ <input type="checkbox"/> Possível ⇨ <input type="checkbox"/> Não Relacionado <input type="checkbox"/> Desconhecido
Expectativa	Somente no caso de Reações Adversas <input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Não Esperado → <small>Quando a natureza, intensidade ou frequência não é consistente com a informação disponível na literatura</small>

Conduta	
Conduta Imediata	<input type="checkbox"/> Tratamento Farmacológico * <input type="checkbox"/> Outra Terapia <input type="checkbox"/> Hospitalização <input type="checkbox"/> Observação (ou nenhuma ação imediata) <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Não Aplicável
Exames Complem.	<input type="checkbox"/> Desnecessário <input type="checkbox"/> Solicitados Exames:
Detalhes	* Os Tratamentos Farmacológicos são descritos na Folha de Medicação concomitante constante no CRF.
Próximo Acomp.	<input type="checkbox"/> Retornos já programados <input type="checkbox"/> Solicitado retorno adicional em:
Desligamento	<input type="checkbox"/> O médico retirou o Voluntário do Estudo em função do Evento <input type="checkbox"/> O Voluntário resolveu interromper sua participação no estudo em função do Evento
Outras Informações:	

Desfecho	
Avaliado em	Data:
Término	Data: Hora: Duração <input type="checkbox"/> Não Encerrado (ver abaixo)
Status (escolha apenas 1 opção)	Recuperação: <input type="checkbox"/> Total <input type="checkbox"/> Com Sequelas Evento Adverso ainda presente: <input type="checkbox"/> Sob Observação <input type="checkbox"/> Sob Tratamento <input type="checkbox"/> Falecimento <input type="checkbox"/> Dados Não Disponíveis (Não compareceu aos retornos solicitados)
Outras Informações:	

Responsável pelas Informações

Assinatura

Data

UNIFAC ____/____ - _____


ANEXO II - DEFINIÇÃO DE EXPERIÊNCIA ADVERSA – (Cont.)

INTENSIDADE (Máxima)	
<i>Leve</i>	Experiência adversa facilmente tolerada
<i>Moderada</i>	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas
<i>Séria</i>	Experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas normais.

RELACIONAMENTO SUPOSTO COM A MEDICAÇÃO	
<i>Não</i>	A experiência adversa definitivamente não está relacionada à droga em teste.
<i>Desconhecido</i>	Há outras causas desconhecidas e não há suspeitas de que a droga seja a causa.
<i>Possivelmente (Suposto)</i>	Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre a droga e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que a droga esteja envolvida.
<i>Provável</i>	Há provavelmente um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e a droga em estudo.

EXPERIÊNCIA ADVERSA SÉRIA
EVENTO ADVERSO SÉRIO

É qualquer experiência:

- * a qual é fatal
- * a qual põe a vida em risco
- * a qual debilita/incapacita
- * a qual resulta em hospitalização
- * a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso do fármaco e que deve ser relatada como séria.

Quaisquer experiências (evento) adversas sérias que ocorram a qualquer tempo durante o estudo clínico dentro de cinco meias-vidas, desde a última dose da medicação em estudo, estejam ou não relacionadas com a medicação em estudo, devem ser relatadas pelo investigador clínico.

Caso ocorra uma experiência adversa séria, entre em contato com o responsável do estudo.

APÊNDICE C
INSTRUÇÕES SOBRE A ADMINISTRAÇÃO DO FITOTERÁPICO PARA OS
PACIENTES DO ENSAIO CLÍNICO: XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA
COMPLEMENTAR NA ASMA PERSISTENTE LEVE

SUA PARTICIPAÇÃO NESSE ESTUDO É MUITO IMPORTANTE
E PARA QUE POSSAMOS CONHECER OS RESULTADOS OBTIDOS
SOLICITAMOS QUE LEIA E SIGA CORRETAMENTE AS
INSTRUÇÕES ABAIXO:

- 1) Tomar 15 mL do Xarope 3 vezes ao dia, sendo uma vez pela manhã, outra à tarde e outra à noite durante um período de 15 dias consecutivos.
- 2) Continuar tomando a sua medicação de costume para o controle da asma durante o tratamento com o Xarope
- 3) Retornar a Unifac em Jejum, às 8:00 da manhã do dia ____/____/____ para a realização da consulta e exames (pós estudo), trazendo os frascos vazios do xarope que foram utilizados
- 4) Em caso de dúvidas, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis: Dra. Elisete Mendes Carvalho pelo telefone 9909-5738 ou Dra. Elisabete Amaral 3366-8250

Obrigada por sua participação e aguardamos seu retorno em breve!

APÊNDICE D
LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

**XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA
PERSISTENTE LEVE**

Número do Voluntário	Código do Voluntário	Randomização	Conclusão do Ensaio Clínico
01	JESR191163	TESTE	Sim
04	APN 210253	PLACEBO	Sim
06	RNS150486	PLACEBO	Sim
07	CRG101077	PLACEBO	Sim
08	AJDA241265	PLACEBO	Sim
09	RCX 120766	TESTE	Sim
10	AVLG161076	TESTE	Sim
10	MMSB 180455	TESTE	Sim
11	MFBS130761	TESTE	Sim
14	AFFD150656	TESTE	Não
15	RMSS190663	PLACEBO	Sim
17	SVS110568	TESTE	Sim
18	JLCS210464	PLACEBO	Sim
20	PRSF121278	PLACEBO	Sim
21	CMLS170568	PLACEBO	Sim
22	RAO110969	TESTE	Sim
23	CBS270743	TESTE	Sim
24	OFS 140357	TESTE	Sim
25	VCC130279	PLACEBO	Sim
26	AOA190369	PLACEBO	Sim
29	RSF060853	PLACEBO	Sim
30	PMM010164	TESTE	Sim
31	JSM150388	PLACEBO	Sim
33	MFOR220167	TESTE	Sim
34	FMBF220753	PLACEBO	Sim
35	MFFS030968	TESTE	Sim

LISTA DE RANDOMIZAÇÃO (CONT.)

**XAROPE DE CUMARU COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NA ASMA
PERSISTENTE LEVE**

Número do Voluntário	Código do Voluntário	Randomização	Conclusão do Ensaio Clínico
39	ERS040468	PLACEBO	Sim
40	MLAO 270965	TESTE	Sim
41	FGS130252	TESTE	Sim
42	MCNO260752	TESTE	Sim
46	MI AS240870	PLACEBO	Sim
47	ZSF141157	TESTE	Sim
48	TCC210963	TESTE	Não
49	FFMP221180	PLACEBO	Sim
51	MSAO040965	TESTE	Não
52	AAS190585	TESTE	Sim
55	VSRC300173	PLACEBO	Sim
57	JGS070968	PLACEBO	Sim
58	APDN 280376	PLACEBO	Sim
60	MCBB110753	TESTE	Não
62	LPF121258	PLACEBO	Sim
63	MILR140776	PLACEBO	Sim
64	FCP140148	TESTE	Sim
65	ZSL180679	PLACEBO	Não
66	RSL101055	TESTE	Sim
67	MSR 300554	TESTE	Sim

ANEXOS

ANEXO A

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA NA ASMA - AQLQ(S)

Por favor, complete todas as questões, circulando o número que descreve melhor como você tem se sentido durante as últimas 2 semanas devido a sua asma.

QUANTA LIMITAÇÃO VOCÊ TEM SENTIDO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS, NESTAS ATIVIDADES?

	Totalmente Limitado	Extremamente Limitado	Muito Limitado	Moderadamente Limitado	Pouco Limitado	Muito Pouco Limitado	Nada Limitado
1. ATIVIDADES VIGOROSAS (como se apressar, fazer exercícios, subir escadas correndo, praticar esportes)	1	2	3	4	5	6	7
2. ATIVIDADES MODERADAS (como caminhar, fazer o trabalho de casa, cuidar do jardim ou quintal, fazer compras, subir escadas)	1	2	3	4	5	6	7
3. ATIVIDADES SOCIAIS (como falar, brincar com crianças/animais de estimação, visitar amigos/parentes)	1	2	3	4	5	6	7
4. ATIVIDADES RELACIONADAS AO TRABALHO (Tarefas que você tem que fazer no trabalho*)	1	2	3	4	5	6	7
* Se você não estiver empregado ou trabalhando por conta própria, estas tarefas devem ser aquelas que você tem que fazer na maioria dos dias.							
5. QUANDO DORME	1	2	3	4	5	6	7

QUANTO MAL ESTAR OU AFLIÇÃO VOCÊ TEM SENTIDO NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito Pouco	Nenhum
6. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas como resultado de um APERTO NO PEITO?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastaria tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
7. Se sentiu PREOCUPADO POR TER ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
8. Se sentiu com FALTA DE AR por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. Teve sintomas da asma ao fato de TER SIDO EXPOSTO À FUMAÇA DO CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7
10. Teve CHIADO no peito?	1	2	3	4	5	6	7
11. Sentiu que teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO A FUMAÇA DE CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7

QUANTO MAL ESTAR OU AFLIÇÃO VOCÊ SENTIU NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS/

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algun	Muito Pouco	Nenhum
12. Quanto mal estar ou aflição você tem sentido nas 2 últimas semanas devido a TOSSE?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastaria tempo	Algun tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
13. Se sentiu FRUSTRADO (por que você não pode fazer o que você gosta) por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. Teve uma sensação de PESO NO PEITO?	1	2	3	4	5	6	7
15. Se sentiu PREOCUPADO QUANTO A NECESSIDADE DE USAR MEDICAÇÃO para sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
16. Sentiu a necessidade de PIGARREAR?	1	2	3	4	5	6	7
17. Sentiu sintomas da asma como RESULTADO DE ESTAR EXPOSTO À POEIRA?	1	2	3	4	5	6	7
18. Teve DIFICULDADE PARA SOLTAR O AR por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. Teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO A POEIRA?	1	2	3	4	5	6	7
20. ACORDOU DE MANHÃ COM SINTOMAS DA ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. Sentiu MEDO DE NÃO TER DISPONÍVEL SUA MEDICAÇÃO PARA ASMA?	1	2	3	4	5	6	7

DE MODO GERAL, QUANTO TEMPO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS VOCÊ:

	Sempre	Quase sempre	Bastaria tempo	Algun tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
22. Se sentiu incomodado pela RESPIRAÇÃO DIFÍCIL?	1	2	3	4	5	6	7
23. Teve os sintomas da asma DEVIDO AO TEMPO RUIM OU A POLUIÇÃO DO AR?	1	2	3	4	5	6	7
24. Se ACORDOU À NOITE por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. EVITOU SAIR DEVIDO AO TEMPO RUIM OU A POLUIÇÃO DO AR?	1	2	3	4	5	6	7
26. Teve sintomas de asma DEVIDO A EXPOSIÇÃO A CHEIROS FORTES OU PERFUME?	1	2	3	4	5	6	7
27. Teve RECEIO DE PERDER O FÔLEGO?	1	2	3	4	5	6	7
28. Sentiu que teve que EVITAR UMA SITUAÇÃO OU UM AMBIENTE DEVIDO À CHEIROS FORTES OU PERFUME?	1	2	3	4	5	6	7
29. Sua asma INTERFERIU EM QUE VOCÊ TIVESSE UMA BOA NOITE DE SONO?	1	2	3	4	5	6	7

30. Teve a sensação de ter que **BRIGAR PELO AR?** 1 2 3 4 5 6 7

QUÃO LIMITADO VOCÊ TEM ESTADO DURANTE AS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	A maioria não feitas		Algumas não feitas		Muito poucas não feitas		Sem limitação
31. Pense em TODO TIPO DE ATIVIDADE que você gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. O quanto suas atividades tem sido limitadas por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

	Totalmente Limitado	Extremamente Limitado	Muito Limitado	Moderadamente Limitado	Pouco Limitado	Muito Pouco Limitado	Nada Limitado
32. De modo geral, entre TODAS AS ATIVIDADES que você tem feito durante as 2 últimas semanas, o quão limitado você tem estado por causa de sua asma?	1	2	3	4	5	6	7

CÓDIGO DAS ÁREAS:

Sintomas: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30

Limitação de atividades: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32

Função emocional: 7, 13, 15, 21, 27

Estímulo ambiental: 9, 17, 23, 26

ANEXO B

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 600/07

Fortaleza, 13 de julho de 2007

Protocolo COMEPE n° 169/ 07

Pesquisador responsável: Elisete Mendes Carvalho

Deptº./Serviço: Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Título do Projeto: "Avaliação da eficácia terapêutica do xarope de Cumaru na Asma"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n° 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 12 de julho de 2007.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

ANEXO C

DOCUMENTOS DE CERTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO LOUIS PASTEUR



PREFEITURA MUNICIPAL DE FORTALEZA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
SECRETARIA EXECUTIVA REGIONAL
VIGILÂNCIA SANITÁRIA

<input type="checkbox"/>	INICIAL
<input checked="" type="checkbox"/>	RENOVAÇÃO

Nº. 53428/07

REGISTRO SANITÁRIO

Firma ou Razão Social: LABORATORIO LOUIS PASTEUR PATOLOGIA CLINICA LTDA	
Nome Fantasia: LABPASTEUR-CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL	
Endereço: Av. Dom Luis 1233 S/07 60.160-230	Bairro: Aldeota
Atividade Principal: Laboratorios clinicos	Código: 86.40-2-02
Inscrição no CNPJ - CPF: 23.706.468/0001-00	Área: 2088 m²

Fortaleza, 10 de Março de 08

[Handwritten Signature]
Cecília Cláudia Bezerra Cordeiro

Chefe do Distrito de Saúde
SER II

Ivna Barreto Costa Cidão
Chefe da Vigilância
Sanitária e Ambiental
Mat/ 12735

Chefe da Vigilância Sanitária e Ambiental

Válido até: 10 03 09

EXIBÍVEL E INTRANSFERÍVEL

