



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO XAROPE
COMPOSTO POR *JUSTICIA PECTORALIS*, *PLECTRANTHUS
AMBOINICUS* E *MENTHA ARVENSIS* NA ASMA**

JOSÉ HENRIQUE LINHARES

FORTALEZA-CE

2012

JOSÉ HENRIQUE LINHARES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO XAROPE
COMPOSTO POR *JUSTICIA PECTORALIS*, *PLECTRANTHUS*
AMBOINICUS E *MENTHA ARVENSIS* NA ASMA**

Dissertação apresentada a Universidade
Federal do Ceará – Programa de Pós-
graduação em Cirurgia para obtenção do título
de Mestre em Cirurgia.

Mestrando: José Henrique Linhares
Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes

FORTALEZA-CE

2012

JOSÉ HENRIQUE LINHARES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO XAROPE
COMPOSTO POR *JUSTICIA PECTORALIS*, *PLECTRANTHUS
AMBOINICUS* E *MENTHA ARVENSIS* NA ASMA**

Trabalho de defesa de dissertação do curso de Pós-graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará para conclusão do mestrado em Cirurgia.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^ª. Dra. Maria Tereza Morano
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Prof^ª. Dra. Maria Sonia Felício Magalhães
Docente do Curso de Mestrado Profissional em Ensino na Saúde da Universidade Estadual do
Ceará - UECE

A Deus, acima de tudo, pela força e coragem para enfrentar os diversos desafios e me proporcionar momentos de felicidade com pessoas tão especiais, pois sem sua ajuda e providência Divina, nada teria sido possível.

Dedico este trabalho aos meus pais, Bartolomeu Ponte Linhares e Maria de Jesus Linhares; à minha sogra Maria Sonia Felício Magalhães; à minha esposa, Ana Eugênia Magalhães S. Linhares e aos meus filhos, Henry e Anna Lara Magalhães Linhares.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **professor Dr. Manoel Odorico de Moraes**, a quem devo sinceros agradecimentos por enfrentar o desafio de conduzir um aluno ansioso e inexperiente. Obrigado pela compreensão, confiança e pelas palavras de conforto. Sua inteligência e seu profissionalismo são referências a quem pretendo seguir.

Aos professores, **Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Dra. Maria Sonia Felício Magalhães, Dra. Mirna Brayner** e ao **Dr. Ricardo Togashi** por aceitarem participar desse momento tão especial, que é a concretização de um sonho.

Aos **meus pais Bartolomeu e Maria de Jesus**, que compreenderam minhas ausências, procuraram sempre o melhor para mim, a vocês meus sinceros agradecimentos pelo simples fato de existirem na minha vida.

A **minha esposa Ana Eugênia, meu grande amor**, por todos os momentos que passamos juntos, demonstrando cumplicidade e amizade verdadeira, compreendendo o meu tempo muitas vezes ausente, a ela, que muitas vezes confortou minha dor e sorriu meu sorriso, a cada conquista alcançada ou não e que sempre será meu grande amor.

Aos **meus filhos Henry e Anna Lara**, por todos os momentos de falta de paciência para com eles, pela minha ausência e que muitas vezes confortaram minha dor e sorriram meu sorriso, a cada conquista alcançada ou não, a eles, que sempre serão meus grandes amores.

A minha irmã **Maria Isabel Linhares**, pelos momentos de interação mútua e ajuda em todo meu processo de mestrado, quem tem sempre o olhar além da intensidade do momento, procurando sempre o melhor para mim, e que se esforça muito para que eu realize todos os meus sonhos, desejos, anseios.

Aos amigos de trabalho que conquistaram meu respeito e admiração, e fazem parte importante da minha vida. **Carlos Hilton Albuquerque Soares, Mônica Sousa Lima, Cesário Parente Guimarães, Régis Ferreira Gomes, Isabelle Mont'Alverne Napoleão Albuquerque, Priscila Dias Pinto**, por muitas vezes terem sido meu ponto de equilíbrio, seja na alegria extrema ou tristeza profunda, a vocês meus sinceros agradecimentos pelo simples fato de existirem na minha vida.

Aos enfermeiros e gerentes das Unidades de Saúde da Estratégia da Saúde da Família de Sobral que participaram da coleta de dados da pesquisa e contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Aos acadêmicos do curso de fisioterapia das Faculdades INTA que participaram da coleta de dados e contribuíram para o sucesso desta pesquisa.

À minha turma de pós-graduação, companheiros de desafios e alegrias, que contribuíram de alguma forma com o meu crescimento, com quem compartilhei alegrias, tristezas e vitórias.

RESUMO

A pesquisa farmacológica, química e agrônômica de inúmeras plantas recebeu um forte estímulo em 2008 quando o Governo Federal aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, publicado em uma portaria interministerial assinada pelo Ministério da Saúde. Plantas de uso popular (com ação broncodilatadora, anti-inflamatória, laxante, parasiticida, anti-hipertensiva, anti-ulcerogênica,...) passaram a receber maior atenção. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia terapêutica do Xarope de *Justicia Pectoralis*, *Plectranthus Amboinicus* e *Mentha Arvensis* (Chambá) em portadores de asma, avaliar a eficácia do Xarope na qualidade de vida e nas provas de função pulmonar nos pacientes portadores de asma, em terapia broncodilatadora e ampliar as opções terapêuticas aos usuários do SUS, com acesso ao fitoterápico com segurança, eficácia e qualidade. Neste contexto, o estudo propõe a utilização de xarope composto por *Justicia Pectoralis*, *Plectranthus Amboinicus* e *Mentha Arvensis*, plantas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), através de ensaio clínico prospectivo do tipo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e paralelo. A realização do ensaio clínico utilizando este fitoterápico em pacientes com diagnóstico de asma resultou em tentativa de conseguir outra opção terapêutica para ser utilizada em associação com a medicação, para minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O uso terapêutico do xarope de Chambá, utilizado em 35 pacientes com asma leve, como terapia complementar, embora não tenha apresentado modificações nos parâmetros de provas de função pulmonar, apresentou uma melhora na qualidade de vida, através dos resultados do questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S), sem causar toxicidade ou efeitos adversos. Pode-se concluir que ao analisar a qualidade de vida AQLQ(S) dos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, durante os 28 dias de ensaio clínico verificou-se que, em ambos os grupos, os escores do domínio sintomas verificados nos D7 ($P < 0,01$), D14 ($P < 0,001$) e D28 ($P < 0,001$) foram significativamente maiores que o observado no pré-tratamento (D0).

Palavras chave: Asma, qualidade de vida, toxicidade, efeitos adversos, segurança, eficácia, terapêutica, Sistema Único Saúde.

ABSTRACT

The pharmacological research, numerous chemical and agronomic plants received a strong boost in 2008 when the Federal Government approved the National Program for Medicinal Plants and Herbal Medicines, published in a ministerial decree signed by the Ministry of Health Plans in popular use (with bronchodilator, anti-inflammatory, laxative, parasiticide, anti-hypertensive, anti-ulcerogenic, ...) have received increased attention. The objective of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of syrup *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* and *Mentha arvensis* (Chamba) in patients with asthma, to evaluate the effectiveness of the syrup in the quality of life and pulmonary function tests in patients with asthma, bronchodilator therapy and expand the therapeutic options to SUS users with access to herbal safety, efficacy and quality. In this context, the study proposes the use of syrup composed of *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* and *Mentha arvensis*, plants of the National Medicinal Plant Interest rates (RENISUS) through prospective clinical trial of the double-blind, placebo-controlled randomized parallel. The conducting a clinical trial using this herbal in patients with asthma resulted in an attempt to achieve other therapeutic option to be used in combination with the medication to minimize the symptoms and improve the quality of life of patients. The therapeutic use of Chamba syrup, used in 35 patients with mild asthma, as a complementary therapy, although not presenting changes in parameters of pulmonary function tests, showed an improvement in quality of life through the results of the questionnaire Quality of Life Standardized Asthma Activities - AQLQ (S), without causing toxicity or adverse effects. It can be concluded that to analyze the quality of life AQLQ (S) of the patients and placebo groups Chamba during 28 days of the trial it was found that in both groups, the scores of the symptoms observed in the field D7 ($P < 0,01$), D14 ($P < 0,001$) and D28 ($P < 0,001$) were significantly higher than that observed before treatment (D0).

Keywords: Asthma, quality of life, toxicity, adverse effects, safety, therapeutics, efficacy, Unified Health System.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 FITOTERÁPICOS	15
1.2 ASMA	17
1.2.1 Definição da Asma	17
1.2.2 Epidemiologia da Asma	17
1.2.3 Fisiopatologia da Asma	18
1.2.4 Diagnóstico da Asma	19
1.2.5 Classificação da Asma	21
1.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ASMA	21
1.4 MEDICINA COMPLEMENTAR E ALTERNATIVA (MAC)	21
1.5 QUALIDADE DE VIDA NA ASMA	22
1.6 <i>Justicia pectoralis, Plectranthusamboinicus, Mentha arvensis</i>	24
1.6.1 <i>Justicia pectoralis</i>	24
1.6.2 <i>Plectranthusamboinicus</i>	25
1.6.3 <i>Mentha arvensis</i>	27
1.7 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	29
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 TIPO DE ESTUDO	32
3.2 LOCAL DE PESQUISA	32
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	32
3.4 PACIENTES DA PESQUISA	33
3.5 SELEÇÃO DOS PACIENTES	33
3.5.1 Critérios de Inclusão	35
3.5.2 Critérios de Exclusão	36
3.5.3 Critérios de Retirada	36
3.6 FITOTERÁPICOS EM ESTUDO	37
3.7 DELINEAMENTO DO ESTUDO	39

3.7.1 Primeira Avaliação – Período de Pré-Estudo	39
3.7.1.1 Espirometria	39
3.7.1.2 Qualidade de vida em Asma com Atividades Padronizadas AQLQ(S)	40
3.7.2 Segunda Avaliação – Início do Tratamento	40
3.7.3 Terceira Avaliação – 07 dias de Tratamento	40
3.7.4 Quarta Avaliação – 14 dias de Tratamento	41
3.7.5 Quinta Avaliação – Pós- Estudo	41
3.8 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA	43
3.8.1 Desfecho Clínico Primário	43
3.8.2 Desfecho Clínico Secundário	43
3.8.3 Realização da Espirometria	44
3.9 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA	45
3.9.1 Avaliação Clínica e Laboratorial	45
3.9.2 Eventos Adversos	45
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4 RESULTADOS	48
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES	48
4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA CONFORME AQLQ(S)	53
4.2.1 Domínio Sintomas	53
4.2.2 Domínio Limitação das Atividades	53
4.2.3 Domínio função emocional	54
4.2.4 Domínio Estímulo Ambiental	55
4.2.5 Avaliação Global da Qualidade de Vida	56
4.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR CONFORME PARÂMETROS ESPIROMÉTRICOS	58
4.4 EVOLUÇÃO CLÍNICA CONFORME AVALIAÇÃO DOS PACIENTES	62
4.5 EXAMES COMPLEMENTARES	65
5 DISCUSSÃO	69
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
7 CONCLUSÃO	78
8 REFERÊNCIAS	79

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
PFE	Pico do Fluxo Expiratório
MAC	Medicina Complementar e Alternativa
SUS	Sistema Único de Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Congestiva
QE	Questionários Escritos
AQLQ(S)	Asthma Quality of Live Questionaire
DST	Doença Sexualmente Transmissível
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
CEM	Centro de Especialidades Médicas
TCLE	Termo de Consetimento Livre e Esclarecido
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
IL	Interleucinas
Ig	Imunoglobulina
CNS	Conselho Nacional de Saúde
MS	Ministério da Saúde
CVF	Capacidade Vital Forçada
ATS	American Thoracic Society
CPT	Capacidade Pulmonar Total
IMC	Índice de Massa Corporal
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
CRF	Formulário de Relato de Caso

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Característica da <i>Justicia pectoralis</i>	25
FIGURA 2	Característica da <i>Plectranthus amboinicus</i>	26
FIGURA 3	Característica da <i>Mentha arvensis</i>	28
FIGURA 4	Chambá	37
FIGURA 5	Placebo	37
FIGURA 6	Acompanhamento dos pacientes durante o ensaio clínico	42
FIGURA 7	Fluxograma representando o acompanhamento dos pacientes.	49
FIGURA 8	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, conforme o domínio sintomas do AQLQ.	53
FIGURA 9	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ.	54
FIGURA 10	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, conforme o domínio função emocional do AQLQ.	55
FIGURA 11	Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, conforme o domínio estímulo ambiental do AQLQ.	56
FIGURA 12	Avaliação global da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, conforme o instrumento AQLQ.	57
FIGURA 13	Capacidade vital forçada (CVF).	59
FIGURA 14	Volume expiratório forçado no primeiro segundo.	60
FIGURA 15	Razão VEF ₁ /CVF (índice de Tiffeneau).	60
FIGURA 16	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF _{25-75%}).	61
FIGURA 17	Pico de fluxo expiratório (PFE).	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características basais dos pacientes estudados, obtidas na fase de pré-estudo.	51
TABELA 2	Caracterização sócio-demográfica dos pacientes participantes do ensaio clínico.	52
TABELA 3	Avaliação da eficácia global do xarope de Chambá <i>versus</i> placebo no tratamento da asma.	58
TABELA 4	Avaliação da eficácia global do xarope de Chambá <i>versus</i> placebo no tratamento da asma.	58
TABELA 5	Evolução clínica do sintoma falta de ar nos grupos Placebo e Chambá.	63
TABELA 6	Evolução clínica do sintoma aperto no peito nos grupos Placebo e Chambá.	63
TABELA 7	Evolução clínica do sintoma chiado nos grupos Placebo e Chambá.	64
TABELA 8	Evolução clínica do sintoma tosse nos grupos Placebo e Chambá.	64
TABELA 9	Dados do hemograma verificados nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá nas fases de pré e pós-tratamento.	66
TABELA 10	Parâmetros bioquímicos verificados nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá nas fases de pré e pós-tratamento.	67
TABELA 11	Parâmetros eletrocardiográficos verificados nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá na fase de pós-tratamento.	68

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Exames vinculados ao processo de seleção.	34
QUADRO 2	Especificações das formulações do produto teste (<i>Justicia pectoralis</i> , <i>Plectranthus amboinicus</i> , <i>Mentha arvensis</i>) e do placebo empregado no ensaio clínico.	38

1. INTRODUÇÃO

1.1 FITOTERÁPICOS

A utilização de plantas na prevenção e cura de doenças, condicionadas a um processo de experimentação empírica que vem se desenvolvendo desde os tempos mais remotos, constitui a base da medicina popular. Em maio de 1978, a Organização Mundial de Saúde – OMS – reconheceu o uso de fitoterápicos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou com fins de diagnóstico e recomendou o início de um programa mundial com o fim de avaliar e utilizar estes métodos. O documento “Política Nacional de Medicina Tradicional e Regulamentação de Medicamentos Fitoterápicos” publicado pela OMS em 2005 apresenta a discussão sobre a situação mundial a respeito das políticas de medicina tradicional e medicamentos fitoterápicos, inclusive no Brasil, principalmente ao fato de ter o país uma vasta fonte de recursos naturais, com maior biodiversidade e possuir ampla tradição de uso popular de plantas medicinais.

A pesquisa farmacológica, química e agrônômica de inúmeras plantas recebeu um forte estímulo em 2008 quando o Governo Federal aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, publicado na Portaria interministerial (2.960/2008) assinada pelo Ministério da Saúde e outros nove ministérios: Casa Civil; Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Cultura; Desenvolvimento Agrário; Desenvolvimento Social e Combate à Fome; Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior; Integração Nacional; Meio Ambiente; e Ciência e Tecnologia.

A grande maioria da população tem fácil acesso às ervas e plantas medicinais, sendo de fundamental importância que se faça a comprovação de quais são realmente eficazes no tratamento das doenças para as quais estão indicadas e, principalmente, a verificação que as mesmas não apresentam toxicidade significativa que possa inviabilizar o seu uso terapêutico.

Embora a cultura popular faça uso de produtos naturais há séculos, tendo os seus efeitos já estabelecidos, apenas nas últimas décadas a ciência tem tratado de descobrir quais são os princípios ativos encontrados em cada fitoterápico. Todo medicamento fitoterápico deverá ter comprovado cientificamente, a sua eficácia, segurança e qualidade, junto ao órgão

federal competente, por ocasião do registro. O medicamento fitoterápico tradicional é aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências conhecidas ou informado de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentação técnicocientífica ou publicações indexadas (ELISABETSKY, 1987).

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 (ANVISA, 2003). Os medicamentos fitoterápicos fabricados e comercializados no Brasil carecem, na sua grande maioria, de estudos científicos pré-clínicos e clínicos para a comprovação da sua eficácia e toxicidade o que permitiria o uso terapêutico adequado em doses seguras nas indicações precisas.

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).

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 alopatia, 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.

As plantas medicinais apresentam, além do metabolismo primário, o metabolismo secundário, sendo os metabólitos secundários uma expressão de sua individualidade química, e estão relacionados à percepção, defesa e adaptação ao ambiente (MARTINS *et al.*, 1994). A produção de cumarinas em *Justicia pectoralis* é induzida pelo ataque de herbívoros e microorganismos sendo também liberadas pelas raízes, exercendo efeito alelopático sobre plantas vizinhas, demonstrando que sua produção na planta tem caráter defensivo (MELO; ANDRADE, 1989).

1.2 ASMA

1.2.1 Definição da Asma

O vocábulo grego ASTHMA deu origem à palavra ASMA, que significa sufocação, sendo empregada pela primeira vez por Hipócrates (PECHER, 2007). A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas (BUSSE; LEMANSKE, 2001; COOKSON, 1999).

1.2.2 Epidemiologia da Asma

Anualmente ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se ela na quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (2,3% do total) e sendo a terceira causa entre crianças e adultos jovens (BRASIL, 2005; LIPWORTH *et al.*, 2005). Há registro de aumento do número de internações entre 1993 e 1999. Embora existam indícios de que a prevalência da asma esteja aumentando em todo o mundo, no Brasil ela parece estar estável (WORLDWIDE; ISAAC, 1998; MALLOL *et al.*, 2001). Em 1996, os custos do Sistema Único de Saúde com internações por asma foram de 76 milhões de reais, 2,8% do gasto total anual com internações e o terceiro maior valor gasto com uma única doença. A mortalidade por asma ainda é baixa, mas apresenta magnitude crescente em diversos países e

regiões. Nos países em desenvolvimento, a mortalidade vem aumentando nos últimos dez anos correspondendo 5% a 10% das mortes por causa respiratória, com elevada proporção de óbitos domiciliares. No Brasil, em 2000, a taxa de mortalidade por asma como causa básica ou associada foi de 2,29/100.000 habitantes e a mortalidade proporcional foi de 0,41%, predominando no adulto jovem e em ambiente hospitalar (KUMAR, 2001; VIGNOLA *et al.*, 1998). Dados de 2005 mostram que as hospitalizações por asma corresponderam a 18,7% daquelas por causas respiratórias e a 2,6% de todas as internações no período, também com algum decréscimo em relação às décadas anteriores. Nesse ano, os custos do Sistema Único de Saúde com internações por asma foram de 96 milhões de reais, o que correspondeu a 1,4% do gasto total anual com todas as doenças no Brasil (BRASIL, 2005).

1.2.3 Fisiopatologia da Asma

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica, resultante de um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Ela está presente em todos os pacientes asmáticos, inclusive naqueles com asma de início recente, nas formas leves da doença e mesmo entre os assintomáticos (KUMAR, 2001; VIGNOLA *et al.*, 1998). A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação de alérgenos ambientais com algumas células que têm como função apresentá-los ao sistema imunológico, mais especificamente os linfócitos Th2. Estes, por sua vez, produzem citocinas responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A IL-4 tem papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno (BUSSE; LEMANSKE, 2001; KUMAR, 2001; VIGNOLA *et al.*, 1998).

Vários mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral – TNF-alfa, IL-6, óxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator de crescimento de colônia de granulócitos), pelos eosinófilos (proteína básica principal, ECP, EPO, mediadores lipídicos e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico). Através de seus mediadores as células causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (BOUSQUET *et al.*, 1990). Esses mediadores podem ainda atingir o epitélio ciliado, causando-lhe dano e ruptura. Como consequência, células epiteliais e miofibroblastos,

presentes abaixo do epitélio, proliferam e iniciam um depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal, o que explica o aparente espessamento da membrana basal e as lesões irreversíveis que podem ocorrer em alguns pacientes com asma (ASMA, 2006). Outras alterações, incluindo hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, elevação no número de células caliciformes, aumento das glândulas submucosas e alteração no depósito e degradação dos componentes da matriz extracelular, são constituintes do remodelamento que interfere na arquitetura da via aérea, levando à irreversibilidade de obstrução que se observa em alguns pacientes (KUMAR, 2001).

1.2.4 Diagnóstico da Asma

O diagnóstico da asma deve ser baseado na anamnese, exame clínico e, sempre que possível, nas provas de função pulmonar e avaliação da alergia. (BUSSE; LEMANSKE, 2001; BRASIL, 2005). São indicativos de asma: um ou mais dos sintomas dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã; sintomas episódicos; melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores, anti-inflamatórios esteróides); três ou mais episódios de sibilância no último ano; variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar positiva para asma ou atopia; e diagnósticos alternativos excluídos. Muitos estudos mostram que 50% a 80% das crianças asmáticas desenvolvem sintomas antes do quinto ano de vida. O diagnóstico pode ser difícil nessa faixa etária e tem importantes implicações (BECKER apud CMAJ, 2005).

É fundamentado pela presença de sintomas característicos, sendo confirmada pela demonstração de limitação variável ao fluxo de ar. As medidas da função pulmonar fornecem uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de fornecer confirmação do diagnóstico de asma (ASMA, 2006). Os termos variabilidade e reversibilidade estão relacionados a alterações dos sintomas acompanhadas por alterações do fluxo aéreo que ocorrem espontaneamente ou após intervenção farmacológica. O termo reversibilidade é mais utilizado para indicar melhoras rápidas no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) ou pico de fluxo expiratório (PFE) após a inalação de um agonista beta de ação rápida ou a melhora gradual em dias ou semanas após a introdução de medicação controladora efetiva. Variabilidade indica melhora ou deterioração dos sintomas ou função pulmonar no decorrer do tempo. Pode ocorrer durante o dia, com o passar dos dias ou semanas ou anualmente. A obtenção de uma história de

variabilidade é componente essencial no diagnóstico de asma além de fazer parte dos critérios para o estabelecimento do controle da asma (ASMA, 2006).

A espirometria é o método de escolha na determinação da limitação ao fluxo de ar e estabelecimento do diagnóstico de asma. São indicativos de asma: (GINA, 2006; MOTULSKY, 1995; SIERSTED *et al.*, 1996; LFT, 1991), obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) para abaixo de 80% do previsto e da sua relação com a capacidade vital forçada para abaixo de 75% em adultos e de 86% em crianças; obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do VEF₁ de 7% em relação ao valor previsto e de 200 mL em valor absoluto, após inalação de beta-2 agonista de curta duração), ressaltando-se que limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretada como obstrução irreversível das vias aéreas; aumentos no VEF₁ superiores a 20% e excedendo a 250 mL de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicação controladora (ex., prednisona 30 a 40 mg/dia VO, por duas semanas) (ASMA, 2006).

O Pico de Fluxo Expiratório (PFE) é importante para o diagnóstico, monitoração e controle da asma. A variação diurna do PFE pode ser utilizada para se documentar a obstrução do fluxo aéreo. São indicativos de asma: (GINA, 2006; LFT, 1991; QUANJER *et al.*, 1997) aumento de pelo menos 15% no PFE após inalação de um broncodilatador ou um curso oral de corticosteróide; variação diurna no PFE maior que 20% (diferença entre a maior e a menor medida do período) considerando medidas feitas pela manhã e à tarde, ao longo de um período de duas a três semanas (ASMA, 2006).

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. As medidas de hiper-responsividade refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem aos estímulos externos que podem causar sintomas de asma e os resultados do teste são usualmente expressos como a concentração (ou dose) provocadora do agonista utilizado em causar uma queda significativa no VEF₁ (ASMA, 2006).

1.2.5 Classificação da Asma

Segundo os relatos prévios da Global Strategy for Asthma Management –GINA, (2008), 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).

1.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ASMA

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, 2004).

A terapêutica farmacológica para a asma tem sua divisão em duas categorias:

1) Fármacos que atuam rapidamente nas crises, aliviam a broncoconstrição e os sintomas agudos. Sendo os β_2 -agonistas com rápido início de ação (brometo de ipratrópio e aminofilina);

2) Fármacos de manutenção, administrados diariamente por um período prolongado de tempo, com o objetivo de prevenir o surgimento dos sintomas e o controle clínico. Sendo os corticosteroides inalatórios e sistêmicos, cromonas, antagonistas de leucotrienos, β_2 -agonistas de longa duração e teofilina de liberação lenta.

1.4 MEDICINA COMPLEMENTAR E ALTERNATIVA (MAC)

A medicina complementar e alternativa (MAC) tem se tornado uma prática cada vez mais 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 (ERNST, 1998).

Dentre as formas de MAC, 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%) (ERNST, 1998).

Embora a cultura popular faça uso de produtos naturais há séculos, tendo os seus efeitos já estabelecidos, apenas nas últimas décadas a ciência tem tratado de descobrir quais são os princípios ativos encontrados em cada fitoterápico que justifiquem seu uso popular. A pesquisa farmacológica, química e agrônômica de inúmeras plantas recebeu um forte estímulo em 2008 quando o Governo Federal aprovou o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, publicado na Portaria interministerial (2.960/2008) assinada pelo Ministério da Saúde e outros nove ministérios: Casa Civil; Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Cultura; Desenvolvimento Agrário; Desenvolvimento Social e Combate à Fome; Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior; Integração Nacional; Meio Ambiente; e Ciência e Tecnologia.

Plantas de uso popular (com ação broncodilatadora, antiinflamatória, laxante, parasiticida, antihipertensiva, antiulcerogênica,...) passaram a receber uma maior atenção. Em fevereiro de 2009 o Ministério da Saúde publicou uma lista com 71 plantas com potencial de gerar fitoterápicos que poderão ser utilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS); esta lista foi denominada de Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS (RENISUS). O objetivo primordial desta publicação é incentivar a promoção à pesquisa, desenvolvimento de tecnologia e inovações nas diversas etapas da cadeia produtiva de fitoterápicos, ampliando, assim, o acesso de medicamentos fitoterápicos com segurança e eficácia comprovadas e de baixo custo no Sistema Único de Saúde.

1.5 QUALIDADE DE VIDA NA ASMA

Nos últimos anos, o aumento da expectativa de vida vem sendo observado e conseqüentemente, com isso ocorrendo o aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas, trazendo a necessidade emergente e urgente de se discutir o conceito de

qualidade de vida relacionada à saúde, como um componente de extrema valia do cuidado da equipe de saúde.

A qualidade de vida é um parâmetro que tem sido atualmente muito considerado nos estudos de diversas entidades nosológicas, principalmente na população adulta (SOUZA e CARVALHO, 2003; BRITO *et al.*, 2004). A mensuração da qualidade de vida relacionada a saúde se tornou um importante indicador em testes clínicos, estratégias de melhoria na prática clínica, pesquisa e avaliação dos serviços de saúde sendo importante para a identificação de crianças e adolescentes com maiores necessidades (KLATCHOIAN *et al.*, 2008).

Por essas razões a qualidade de vida do ser humano tem adquirido cada vez mais um grau de importância no mundo científico, pois apesar dos progressos da medicina, observa-se ainda que a maioria das doenças não seja passível de cura e, mesmo que tratamentos avançados e eficientes sejam disponibilizados, questões de ordem econômica, social, psicológica e emocional impedem muitas vezes sua aplicação integral e universal.

Os dados de qualidade de vida têm 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 da avaliação da asma ser realizada tradicionalmente 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) têm sido os principais instrumentos utilizados podendo ser divididos em QE gerais e os doença específica (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 1995, 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 atualmente, bastante utilizado nos ensaios clínicos.

1.6 *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis*

1.6.1 *Justicia pectoralis*

A *Justicia pectoralis* var. *stenophylla* Leonard tem origem em regiões sombreadas de sub bosque com clima úmido, na América Tropical e passou a ser cultivada em diversas regiões. Pertence à família *Acanthaceae*, possui flores azuladas muito pequenas, perene, suberecta, sempre verde, com folhas estreitas e longas atingindo até 5 cm de comprimento. A planta propaga-se facilmente por rebentos e estacas, crescendo em canteiros e jarros, formando conjuntos aglomerados, atingindo cerca de 40 cm de altura (MATOS, 2000).

É uma planta conhecida popularmente como **CHAMBÁ**, trevo, cumaru e anador, utilizada na medicina popular do Norte e Nordeste do Brasil como broncodilatador, anti-inflamatório, em crises de asma, de tosse e de bronquite (MATOS, 2000; VIANA *et al.*, 2004).

Seus constituintes, já identificados em estudos fitoquímicos, revelam as cumarinas como componentes majoritários (DE VRIES *et al.*, 1988; MELO; ANDRADE, 1989). A planta íntegra e as folhas recém colhidas, secas ou após a fervura exalam um odor que lembra o cheiro adocicado do cumaru, devido à presença de cumarina. Os princípios ativos presentes nas plantas medicinais são produtos do metabolismo secundário, cujo mecanismo de regulação depende do controle genético inerente a cada espécie e de estímulos externos proporcionados pelo ambiente. Dentre os fatores ambientais, a exposição à luz solar direta, proporciona uma maior concentração de cumarinas totais (MATOS, 1994).

As plantas medicinais apresentam, além do metabolismo primário, o metabolismo secundário, sendo os metabólitos secundários uma expressão de sua individualidade química, e estão relacionados à percepção, defesa e adaptação ao ambiente (MARTINS *et al.*, 1994).

A produção de cumarinas em *Justicia pectoralis* é induzida pelo ataque de herbívoros e microrganismos sendo também liberadas pelas raízes, exercendo efeito alelopático sobre plantas vizinhas, demonstrando que sua produção na planta tem caráter defensivo (MELO; ANDRADE, 1989).

PAINEL	INFORMAÇÕES SOBRE <i>Justicia pectoralis</i>
	<p>Nome Científico: <i>Justicia Pectoralis</i></p> <p>Sinonímia científica: <i>Dianthera Pectoralis</i></p> <p>Sinonímia popular: Anador, Chambá</p> <p>Família: <i>Acanthaceae</i></p> <p>Origem: América Tropical</p> <p>Compostos químicos: 1,2-benzopirona / Umbeliferona / Cumarinas</p>

Figura 1 – Características da *Justicia pectoralis*

1.6.2 *Plectranthus amboinicus*

A *Plectranthus amboinicus* é carnuda, planta perene da família *Lamiaceae* como o orégano gosta do sabor e odor, nativa do sul e leste da África, mas amplamente cultivada e naturalizada no Antigo e no Novo Mundo Trópicos. Os nomes comuns incluem orégano cubano, tomilho espanhol, Orégano Brujo (Porto Rico), Indiana Borage, Hung Chanh (Vietnã), o tomilho, mexicano, mexicanos e hortelã.

Também conhecida como hortelã da folha grossa, hortelã da folha graúda, borage, hortelã da Bahia, malva do reino, malva de cheiro, malvaíscio, malcariço, malva santa, hortelã gorda e hortelã grossa, sendo indicada para tosse, bronquite, inflamação da boca e da garganta. Apresenta ainda propriedades antibacterianas e expectorantes. Utilizada também quando da presença de dor de ouvido, dor de cabeça, inflamação no colo do útero, dor, febre e bronquite.

Descrita como erva suculenta, tem o caule típico de quatro cantos da família *Lamiaceae*. As folhas são muito espessas e suculentas, verde cinza e peludo. A planta cresce para cerca de 50 cm de altura. As folhas são muito aromáticas e de sabor forte de ervas finas. Para cultivo é uma erva que cresce facilmente quando bem drenadas, semisombreadas.

As folhas são de sabor forte e quando picadas fazem um excelente complemento como recheios para carnes e aves.

As folhas tiveram usos medicinais tradicionais, especialmente para o tratamento de tosse, dor de garganta e congestão nasal, mas também para uma série de outros problemas, como infecções, reumatismo e flatulência. Na Indonésia a *Plectranthus amboinicus* é um alimento tradicional usada na sopa para estimular a lactação após o parto.

PAINEL	INFORMAÇÕES SOBRE <i>Plectranthus amboinicus</i>
	<p>Nome Científico: <i>Plectranthus amboinicus</i></p> <p>Sinonímia científica: <i>Coleus amboinicus</i></p> <p>Sinonímia popular: Hortelã Graúda, Malvariço</p> <p>Família: <i>Lamiaceae</i></p> <p>Origem: Sul e leste da África</p> <p>Compostos químicos: Mucilagens, óleo essencial (rico em timol), carvacrol, cariofileno, bergamoteno, a-humuleno, cumeno, a-terpineol.</p>

Figura 2 – Características da *Plectranthus amboinicus*

1.6.3 *Mentha arvensis*

A *Mentha arvensis* L., subespécie *haplocalyx* Briquet, forma *piperascens* Malinvaud é conhecida também como hortelã pimenta, menta japonesa, hortelã, hortelã doce, pimenta japonesa, vick, hortelã do Brasil (Brasil), *menthe type japon* (França), *japanese peppermint* (EUA), *pfefferminze* (Alemanha), menta (Itália). É uma planta aromática que pertencente à família *Labiatae* e ao gênero botânico *Mentha*. Tem sua origem no sul da China, país comumente produtor de óleo essencial com alto teor de mentol cristalizável (MOTA; RODRIGUES, 2001; BRILHO, 1963b; SANTOS, 1965a; HERBOTECNIA, 2007; OKA; ROPERTO, 2007).

O gênero *Mentha* tem origem da América do Norte, da Ásia e da Europa. De suas origens relativamente frias, a menta se disseminou pelo globo, sofrendo hibridações naturais, mutações e variações, dando oportunidade do surgimento de inúmeras espécies, o que dificultou a correta identificação das numerosas variedades e espécies, mesmo por especialistas (BRILHO, 1963c).

É uma planta utilizada desde a antiguidade, pelos egípcios, hebreus, gregos, medievais, romanos e americanos, tendo sua origem confundida com os mitos. Aparece em todas as listas de ervas da antiguidade: na Bíblia aparece como dízimo; os árabes regavam as mesas de banquete com menta antes das festas e limpavam o chão com a erva com o objetivo de estimular o apetite dos convidados (OKA; ROPERTO, 2007).

Por volta do ano 1925, a menta japonesa foi trazida para o Brasil por colonizadores japoneses, que levaram a planta para a região de Presidente Prudente, em São Paulo, atingindo posteriormente grande parte da região norte do Paraná e se constituindo em uma das grandes riquezas agroindustriais brasileiras (BRILHO, 1963a e c.; MAIA, 1998).

A *Mentha arvensis labiatae* é uma planta herbácea, estolonífera, semiperene, de caule quadrangular, ramificados podendo atingir até 90 cm de altura. Suas folhas são grandes, opostas, ovaladas e largas, pubescentes, com limbo mais ou menos plano e bordas serradas. Sua inflorescência é em espiga terminal e de flores violáceas. Seu sistema radicular é composto por numerosos "rizomas" que se espalham pela camada superficial do solo, emitindo raízes e novos rizomas, de onde brotam novas plantas. Esses rizomas são quadrangulares, vigorosos e frágeis (MOTA; RODRIGUES, 2001; HERBOTECNIA, 2007).

Em virtude de sua abundante perfilhação, é uma planta que em pouco tempo passa a ocupar uma vasta área de terreno ao seu redor. Estas características fazem com que a hortelã se apresente altamente exigente com as questões do solo e do clima, tendo especial referência à fertilidade do solo, ao suprimento de água, a concorrência com plantas daninhas, não podendo resistir à seca intensa, a geada prolongada e ao excesso de umidade (BRILHO, 1963a).

Com relação aos constituintes químicos, o aspecto do óleo essencial de menta é o de uma substância líquida, pouco densa e brilhante que vai do incolor ao amarelo pálido, tem odor muito característico e refrescante, com um "algo" picante, a mentol (BRILHO, 1963a).

A cotação do óleo tem base nos teores dos diversos componentes químico/orgânicos encontrados em seu óleo, tais como: mentol (principal constituinte), mentona, isomentonas, piperitona, cariofileno, pinenos, furfurool, limoneno, canfeno, acetato de mentilo, valerianato de mentilo, piperitona, álcool etílico,... (BRILHO, 1963b; HERBOTECNIA, 2007).

PAINEL	INFORMAÇÕES SOBRE <i>Mentha arvensis</i>
	<p>Nome Científico: <i>Mentha arvensis</i></p> <p>Sinonímia científica: <i>Mentha austriaca</i> Jacq.</p> <p>Sinonímia popular: Hortelã Pimenta</p> <p>Família: <i>Lamiaceae</i></p> <p>Origem: Sul da China</p> <p>Compostos químicos: óleo essencial contendo: mentol (principal constituinte), mentonas, isomentonas, piperitona, cariofileno, pinenos, furfurool, limonemo, canfeno, acetato de mentilo, valerianato de mentilo, álcool etílico.</p>

Figura 3 – Características da *Mentha arvensis*

1.7 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos o Brasil vem vivenciando um período difícil particularmente na área de saúde pública, com o reaparecimento de doenças de tempo passado como a dengue, hanseníase e a tuberculose. O agravamento de novas doenças como a AIDS e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), além dos acidentes automobilísticos, conta-se ainda com as dificuldades de financiamento público para o custeio do sistema de saúde.

Apesar de o Brasil ser um país reconhecido em todo o mundo por possuir uma das maiores biodiversidades do planeta, falta mais incremento de política governamental direcionada para a exploração dessas riquezas biológicas, com recursos destinados para ciência e tecnologia. Considerando que, as plantas brasileiras vêm a cada estudo mostrando valor medicamentoso, quer seja através do seu uso *in natura*, como fitoterápico ou através da extração de moléculas com potencial terapêutico.

Plantas de uso popular (com ação broncodilatadora, antiinflamatória, laxante, parasiticida, antihipertensiva, antiulcerogênica,...) passaram a receber uma maior atenção. Em fevereiro de 2009 o Ministério da Saúde publicou uma lista com 71 plantas com potencial de gerar fitoterápicos que poderão ser utilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS); esta lista foi denominada de Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS).

A RENISUS é constituída de espécies vegetais com potencial para avançar nas etapas da cadeia produtiva e gerar produtos de interesse ao SUS. A RENISUS tem por finalidade subsidiar o desenvolvimento de toda a cadeia produtiva, inclusive nas ações que serão desenvolvidas também pelos outros ministérios participantes do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos relacionados à regulamentação, cultivo/manejo, produção, comercialização e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2012).

O objetivo primordial desta publicação é incentivar a promoção à pesquisa, desenvolvimento de tecnologia e inovações nas diversas etapas da cadeia produtiva de fitoterápicos, ampliando, assim, o acesso de medicamentos fitoterápicos com segurança e eficácia comprovadas e de baixo custo no Sistema Único de Saúde.

Consideramos importante a integração entre as competências estabelecidas dentro de setores das próprias Universidades e até mesmo dessas com o setor produtivo representado pela indústria farmacêutica, seja nas questões de parcerias pública ou privada.

Atualmente existem estudos que constataam um número crescente de usuários de plantas medicinais em sua maioria de forma inadequada, com doses e/ou indicações erradas, podendo atingir percentuais bem maiores se incluirmos os fitoterápicos. O mais agravante é que os medicamentos fitoterápicos fabricados e comercializados no Brasil, às vezes não apresentam estudos científicos para a comprovação de sua eficácia e segurança. Esses estudos sendo realizados permitiriam o uso terapêutico adequado em doses seguras nas indicações precisas, inclusive para atender as exigências da resolução RDC n.º 17 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de 24 de fevereiro de 2000, com realização de testes em instituições idôneas, capacitadas e credenciadas junto a Agência, o que traz um alento de que poderemos ter, num futuro bem próximo, fitoterápicos com qualidade, eficácia e segurança, a preço justo e acessível à população (BRASIL, 2000).

A utilização do xarope composto de *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis*, plantas do RENISUS, em ensaio clínico em pacientes com diagnóstico de asma foi importante, porque poderá resultar em outra opção terapêutica, quando utilizado em associação com a medicação já prescrita, podendo minimizar os sintomas, resultando em uma melhor qualidade de vida para os mesmos. Uma vez comprovada a eficácia e segurança, este fitoterápico poderá ser utilizado amplamente no Sistema Único de Saúde.

Tais resultados, repassados à população poderão viabilizar seu uso terapêutico com um baixo custo e dentro dos padrões de segurança farmacológica e eficácia terapêutica, que são de grande relevância social com vantagens significativas para os asmáticos usuários do SUS. O uso terapêutico do xarope de *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis*, pelas equipes de saúde da Estratégia de Saúde da Família – SUS será relevante, considerando o trabalho destas equipes nas mais diferentes localidades no interior do país, onde ocorre também o cultivo da planta.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Avaliar a eficácia terapêutica do Xarope de *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis* em portadores de asma.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia do Xarope de *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis* na qualidade de vida e nas provas de função pulmonar nos pacientes portadores de asma, em terapia broncodilatadora.
- Avaliar a segurança do Xarope de *Justicia pectoralis*, *Plectranthus Amboinicus* e *Mentha arvensis* por intermédio de avaliação médica e laboratorial no período pré e pós-estudo nos pacientes portadores de asma.
- Monitorar possíveis eventos adversos existentes durante a administração da formulação em estudo nos pacientes portadores de asma.

3. MATERIAIS E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

O ensaio clínico, do tipo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, randomizado, em paralelo realizado de Maio de 2010 a Maio de 2012.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida no Centro de Reabilitação de Sobral, Dr. Pedro Mendes Carneiro Neto – Secretaria da Saúde e Ação Social, situado à Rua Anahid de Andrade, S/N, Centro, Sobral Ceará, que dispõe de uma estrutura assistencial que foi preparada para o estudo, consistindo de uma sala para consultório, equipada como uma unidade de procedimentos especiais, dotada de espirômetro (Pony Fx) com oxímetro de dedo, balança antropométrica adulta, kit de aparelho de pressão, oxigênio portátil em bala, termômetro clínico de mercúrio e materiais para avaliação física. Além de contar com estruturas para atendimento de saúde de suportes como: o Centro de Especialidade Médicas (CEM) onde foram realizadas as avaliações médicas e os eletrocardiogramas; e o Laboratório Regional de Saúde onde foram realizados os exames laboratoriais. Parte do estudo ainda foi desenvolvido nos Centros de Saúde de Sobral dentro da Estratégia de Saúde da Família da Secretária da Saúde e Ação Social do município de Sobral.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa, intitulada “AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO XAROPE COMPOSTO POR *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* E *Mentha arvensis* EM ASMA”, com um protocolo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, protocolo N°. 197/09 credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) (ANEXO B) para análise quanto aos princípios éticos. Foram seguidas as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 196/96 do CNS, a Declaração de Helsinque (OMS), (1965) e suas as revisões.

Os pacientes (sujeitos da pesquisa) foram incluídos no estudo ao longo de um período estimado de 24 meses e aceitos no estudo somente quando preencheram os critérios de

seleção, a juízo dos pesquisadores autorizados neste protocolo, com base na história médica, e exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos). Todos os pacientes foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância do estudo, esclarecidos de que serão livres para se retirarem a qualquer momento do estudo. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**APÊNDICE I**).

3.4 PACIENTES DA PESQUISA

A amostra da população estudada foi constituída de 35 pacientes portadores de asma, sem restrições ao grupo étnico dos centros de saúde da família de Sobral, que após inclusão no estudo receberam gratuitamente o Xarope em quantidade suficiente para o período de tratamento.

3.5 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes com diagnóstico de Asma Persistente Leve foram recrutados dentro do Programa Estratégia de Saúde da Família da Escola de Formação em Saúde da Família Visconde de Sabóia de Sobral, aonde foi disponibilizado a medicação broncodilatadora de curta ação padronizada. Sendo realizada análise das variáveis referentes à história e evolução da doença registrada nas fichas clínicas existentes nas Instituições. Os pacientes recrutados foram contatados por telefone ou pessoalmente por um dos pesquisadores da equipe, que esclareceu lhes sobre as condições nas quais seria desenvolvido o estudo. Aqueles que concordaram em participar foram convidados a comparecerem ao local de execução da pesquisa clínica para se submeterem ao processo de seleção, sendo 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 antecedem a realização dos exames laboratoriais vinculados ao processo de avaliação (**Quadro 01**), de acordo com a data e o horário previamente estabelecido.

Quadro 1 - Exames vinculados ao processo de seleção

Categoria	Exames
Análise hematológica	Hemoglobina; hematócrito; contagem total e diferencial de leucócitos; contagem de glóbulos vermelhos; contagem de plaquetas.
Análise Bioquímica	Creatinina, TGO, TGP
Sorologia	Beta HCG (para as mulheres no pré-estudo e pós-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

Após ter sido informado sobre o objetivo e as características do estudo e terem assinado o termo de consentimento, o paciente foi submetido a uma avaliação médica contendo a história da doença atual, caracterização do quadro clínico, história patológica pregressa e história familiar; exame físico do sistema respiratório e cardiológico. Foi submetido à prova de função pulmonar através da espirometria, à coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, bem como responder ao questionário sobre Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S).

Na avaliação espirométrica foram obtidas as curvas de fluxo volume e volume tempo onde foram considerados como parâmetros mais relevantes do ponto de vista de aplicação clínica (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004). Tais parâmetros são: a Capacidade Vital Forçada (CVF); o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁); o Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF 25-75% da CVF); e a Relação VEF₁/ CVF. Foram medidos os valores absolutos e calculados os percentuais relativos ao previsto para o sexo, idade e altura, de acordo com a população brasileira (PEREIRA *et al.*, 1992).

A qualidade de vida foi avaliada por intermédio da aplicação do questionário Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S), amplamente citado nos estudos de asma e cuja validade é adequada para uso em nossa população (ANEXO A).

Os pacientes incluídos no estudo compareceram ao local de execução da pesquisa clínica para receberem gratuitamente o Xarope (Fitoterápicos ou Placebo), que foi utilizado associado ao esquema terapêutico broncodilatador padronizado de acordo com a prescrição médica e foram orientados a retornarem com 07 dias de administração do fitoterápico. Nessa etapa os pacientes receberam um questionário (**APÊNDICE IV**) onde registraram diariamente a intensidade da sua falta de ar, aperto no peito, chiado, tosse e cor da expectoração durante todo o período de 14 dias de tratamento com o Xarope. As instruções quanto à administração do xarope e ao preenchimento correto do questionário foram dadas verbalmente utilizando-se linguagem clara e simples.

Os pacientes retornaram ao Centro de Reabilitação de Sobral, apresentaram o diário preenchido e devolveram os frascos vazios do xarope que foram utilizados. Nesta etapa, os pacientes foram investigados quanto à existência de eventos adversos e submetidos à nova avaliação clínica, coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, realização de espirometria, responderam ao questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S). Em seguida, receberam o restante dos frascos do fitoterápico para mais 07 dias de tratamento.

Após a finalização do tratamento de 14 dias com o Xarope, os pacientes retornaram para coleta de sangue (exames laboratoriais), para nova avaliação clínica e investigação da existência de eventos adversos, e foram submetidos à espirometria, responderam ao questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S).

A etapa pós-estudo foi realizada com 14 dias após término do tratamento com Xarope associado à terapia broncodilatadora padronizada. Novamente nessa etapa foi realizada avaliação clínica, coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais e foram submetidos à espirometria, responderam ao questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S).

3.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade acima de 18 anos, submetido a uma história clínica, exame físico, apresentando diagnóstico de Asma Persistente Leve caracterizada pela obstrução do fluxo aéreo evidenciado através da espirometria por $VEF_1 < 80\%$, relação $VEF_1/CVF < 75\%$ do previsto que desaparece ou melhora significativamente

após uso de inalação de β_2 de curta duração (aumento do VEF₁ de 7% em relação ao valor previsto e 200 mL em valor absoluto). Pacientes com diagnóstico de asma crônica estável, mantido regularmente sob tratamento medicamentoso com dipropionato de beclometasona (250mcg – 750 mcg por via inalatória), derivado cortisônico com atividade tópica antiinflamatória e antialérgica podendo ser associado ao uso de terapia broncodilatadora de curta duração (salbutamol spray inalatório) conforme prescrição médica, apresentando estabilidade clínica e hemodinâmica, capaz 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, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura, que concordaram livremente e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido esclarecidos, antes de qualquer procedimento.

3.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que tinham hipersensibilidade conhecida ao Xarope de fitoterápicos ou história de reações adversas graves, história atual ou recente (nos últimos 12 meses) de abuso de drogas/medicamentos ou álcool, que não puderam 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, que tinham 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, que foi hospitalizado por qualquer motivo nas quatro semanas antecedentes ao início do estudo, mulheres grávidas, e qualquer condição que o investigador julgou relevante para a não participação do estudo.

3.5.3 Critérios de retirada

Foram retirados do estudo os pacientes que apresentaram razões médicas, pela resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, aparecimento de eventos adversos sérios, por decisão do paciente, doença intercorrente requerendo medicação, a critério do médico responsável, exacerbação da doença com necessidade de hospitalização ou por não cumprimento do protocolo.

3.6 FITOTERÁPICO EM ESTUDO

As duas formulações sob investigação utilizadas foram preparadas e fornecidas pela Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará. Um xarope padronizado contendo folhas de *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e essência de *Mentha arvensis* suficiente para aromatizar. Um placebo contendo substância de aparência e forma de administração semelhante ao Xarope de fitoterápicos que foi avaliado, porém sem ter as folhas das plantas.



FIGURA 4 – Chambá



FIGURA 5 – Placebo

QUADRO 2 – Especificações das formulações do produto teste (*Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis*) e do placebo empregados no ensaio clínico.

ESPECIFICAÇÕES	<i>Justicia Pectoralis</i> , <i>Plectranthus Amboinicus</i> e <i>Mentha Arvensis</i>	PRODUTO PLACEBO
Forma farmacêutica	Xarope	Xarope
Volume	100 mL	100 mL
Constituintes	<i>Justicia pectoralis</i> , <i>Plectranthus amboinicus</i> , <i>Mentha arvensis</i> , açúcar, água destilada, nipagim.	Açúcar, água destilada, nipagim.
Cor	Levemente turva, amarelada	Levemente turva, amarelada
Odor	Característico	Característico
Sabor	Doce aromático	Característico
Limpidez	Solução Límpida	Solução Límpida
Lote	Fabricado para teste	Fabricado para teste
Fabricante	Laboratório de Fitoterápicos do Município de Horizonte	Laboratório de Fitoterápicos do Município de Horizonte

3.7 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os pacientes avaliados, que apresentaram diagnóstico de ASMA baseado na história médica e exames laboratoriais complementares, foram incluídos no estudo e distribuídos em dois grupos conforme a randomização em Grupo Teste (Grupo Xarope), receberam o Xarope de fitoterápicos e o Grupo Controle receberam o placebo. A técnica de randomização adotada foi em blocos, caracterizada pela formação de dois blocos com 19 pacientes no grupo Chambá e 16 pacientes no grupo Placebo.

Os pacientes foram submetidos a um período de 14 dias de tratamento com 20 mL do Xarope de fitoterápicos ou o Xarope Placebo, administrado três vezes ao dia. Os pacientes envolvidos no estudo estavam regularmente em esquema terapêutico de broncodilatador, por via inalatória.

3.7.1 Primeira Avaliação – Período de Pré – Estudo

Após terem sido informados sobre o objetivo e as características do estudo e terem assinado o termo de consentimento, os pacientes foram submetidos a uma avaliação médica contendo a história da patologia atual, caracterização do quadro clínico, história patológica progressiva e história familiar; exame físico do sistema respiratório e cardiológico. Foram submetidos à prova de função pulmonar através da espirometria, à coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, bem como responderam ao questionário sobre Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S).

3.7.1.1 Espirometria

O I Consenso Brasileiro de Espirometria (1996) define a espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) como a medida do ar que entra e sai dos pulmões, podendo ser realizada durante respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas.

Na avaliação espirométrica foram obtidas as curvas de fluxo volume e volume tempo onde foram considerados como parâmetros mais relevantes do ponto de vista de aplicação clínica (JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004). Tais parâmetros são: 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. Foram medidos os valores absolutos e calculados os percentuais relativos ao previsto para o sexo, idade e altura, de acordo com a população brasileira (PEREIRA *et al.*, 1992).

3.7.1.2 Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S)

A qualidade de vida foi avaliada por intermédio da aplicação do questionário Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S), amplamente citado nos estudos de asma e cuja validade é adequada para uso em nossa população (ANEXO A). O AQLQ apresenta-se agrupados em domínios de limitação de atividades, sintomas, função emocional e estímulo ambiental.

3.7.2 Segunda Avaliação – Início do Tratamento

Os 35 pacientes incluídos no estudo compareceram ao local de execução da pesquisa clínica e foram distribuídos em grupos: 19 pacientes no grupo Chambá e 16 pacientes no grupo Placebo, e receberam gratuitamente o Xarope, que foi utilizado associado ao esquema terapêutico broncodilatador padronizado de acordo com a prescrição médica e foram orientados a retornarem com 07 dias de administração do fitoterápico.

Nessa etapa os pacientes receberam um questionário (APÊNDICE IV) onde registraram diariamente a intensidade da sua falta de ar, aperto no peito, chiado, tosse e cor da expectoração durante todo o período de 14 dias de tratamento com o Xarope. As instruções quanto a administração do xarope e ao preenchimento correto do questionário foram dadas verbalmente utilizando-se linguagem clara e simples.

3.7.3 Terceira Avaliação – 07 dias de Tratamento

Os pacientes retornaram ao local de execução da pesquisa clínica e apresentaram o diário preenchido e devolveram os frascos vazios do xarope que foram utilizados. Nesta etapa, os pacientes foram investigados quanto à existência de eventos adversos e submetidos à nova avaliação clínica, coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, realização de espirometria, responderam ao questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S) que foi preenchido pelo investigador da pesquisa. Em seguida, receberam o restante dos frascos do fitoterápico para mais 07 dias de tratamento.

3.7.4 Quarta Avaliação – 14 dias de Tratamento

Essa etapa foi realizada logo após a finalização do tratamento de 14 dias com o Xarope. Nessa etapa, os pacientes retornaram para coleta de sangue (exames laboratoriais), para nova avaliação clínica e investigação da existência de eventos adversos, e foram submetidos à espirometria, responderam ao questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S) que foi preenchido pelo investigador da pesquisa.

3.7.5 Quinta Avaliação – Pós Estudo

Realizada após 14 dias do término do tratamento com Xarope associado à terapia broncodilatadora padronizada. Novamente nessa etapa foi realizada avaliação clínica, coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais e foram submetidos à espirometria, responderam ao questionário de Qualidade de Vida em Asma com Atividades Padronizadas – AQLQ(S) que foi preenchido pelo investigador da pesquisa.

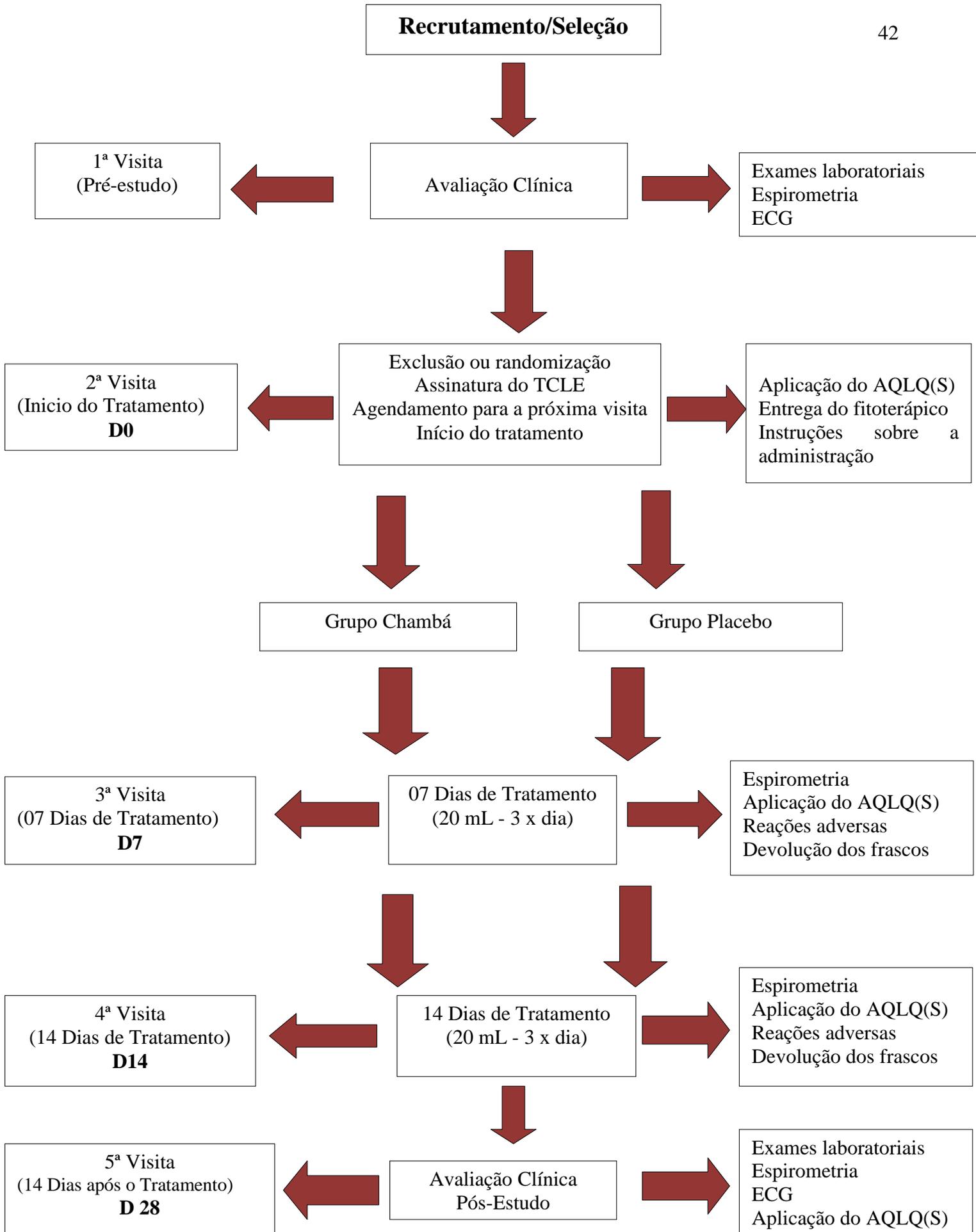


FIGURA 6 - Acompanhamento dos pacientes durante o ensaio clínico.

3.8 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA

3.8.1 Desfecho clínico primário

O estudo teve como desfecho clínico primário a qualidade de vida que foi avaliada por meio da aplicação de um questionário doença – específico, preenchido pelo investigador da pesquisa na versão em português traduzida segundo metodologia internacionalmente aceita (Guillemin, Bombardier, Beaton, 1993), o *The asthma Quality of Life Questionary* (AQLQ) desenvolvido em 1992, amplamente citado nos estudos de asma e cuja validade é adequada para uso em nossa população. O AQLQ apresenta 32 itens agrupados em 4 domínios: limitação de atividades (11 itens), sintomas (12 itens) função emocional (5 itens) e estímulo ambiental (4 itens). 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 Chambá 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.

3.8.2 Desfecho clínico secundário

O estudo teve como desfecho clínico secundário a análise dos parâmetros espirométricos, que 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), onde foram realizadas através de três curvas espirométricas. Incrementos de 0,2L ou mais para o VEF_1 e 0,3L ou

mais para a CVF foram utilizados para caracterizar a resposta broncodilatadora. Os volumes preditos dos parâmetros de função pulmonar foram derivados daqueles publicados por Pereira para a população brasileira (PEREIRA, 1992).

Além da análise dos parâmetros espirométricos, foi realizada a avaliação individual de cada paciente ao longo da evolução clínica, através do preenchimento de um questionário diário, observando os seguintes parâmetros dos sintomas: falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse.

3.8.3 Realização da espirometria

Os testes obedeceram as diretrizes do Consenso de Espirometria (1996), foram realizados sem uso prévio de broncodilatador, e executados pelo mesmo avaliador, sendo o espirômetro da marca COSMED, modelo Pony FX, calibrado diariamente de acordo com as recomendações da ATS (1991).

Os pacientes repousaram cinco a dez minutos antes do teste, e os procedimentos foram realizados cuidadosamente, sendo registrados inicialmente os dados do paciente referente à idade, sexo, peso e altura a serem utilizados na obtenção dos valores previstos. Dando ênfase na necessidade tanto de evitar vazamentos em torno da peça bucal (sendo mantidas as próteses dentárias, a menos que fossem mal ajustadas, pois o vazamento é menor pelo maior suporte dos lábios e bochechas), como de inspiração máxima seguida de expiração rápida e sustentada até que o observador ordenasse a interrupção.

O ambiente da realização do teste foi calmo e privado, evitando roupas apertadas e se o paciente apresentasse expectoração em maior quantidade, o teste foi adiado e indicado à fisioterapia.

O exame foi realizado com o paciente na posição sentada, a cabeça mantida em posição neutra e mais ou menos fixa, com o uso de clipe nasal e a inspiração até a Capacidade Pulmonar Total (CPT) antes da expiração forçada não devendo ser muito rápida e a pausa pós-inspiratória não poderia exceder 3 segundos, onde foram realizadas através de três curvas espirométricas para assegurar o melhor resultado do exame.

O indivíduo foi estimulado vigorosamente para que o esforço fosse “explosivo” no início da manobra e durante a expiração o técnico observou o indivíduo e estimulou positivamente para que o esforço fosse mantido pelo tempo necessário. A imitação simultânea da manobra por parte do técnico ou a visualização do gráfico expirado por parte do indivíduo testado foi utilizado como auxílio em casos mais difíceis.

3.9 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA

3.9.1 Avaliação Clínica e Laboratorial

Para fins de acompanhamento de segurança, os pacientes foram avaliados durante o estudo por meio de avaliação clínica e realização dos mesmos exames laboratoriais utilizados no pré-estudo, visando à detecção de eventos adversos que foram registrados na ficha clínica e na página apropriada para relato de evento adverso. Na avaliação clínica, também foram verificados a pressão arterial, a frequência cardíaca, o peso, a estatura e calculado o índice de massa corpórea (IMC).

Os exames laboratoriais foram coletados e analisados pelo Laboratório Regional de Sobral, sendo os resultados da avaliação hematológica e bioquímica considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório. Os exames eletrocardiográficos foram analisados por um médico cardiologista do Centro de Especialidades Médicas (CEM) de Sobral para exclusão de voluntários portadores de cardiopatias, sendo aceitos os eletrocardiogramas cujos achados específicos foram julgados como normais ou anormais não clinicamente significativos.

Os pacientes foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente ao pesquisador. Quaisquer eventos adversos que ocorreram após o período sob supervisão direta foram imediatamente comunicados à equipe de investigadores.

3.9.2 Eventos adversos

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a reação adversa 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). Sendo classificadas quanto a seriedade, a intensidade e a relação com a terapia.

Sendo assim foi realizado o registro em detalhes na página apropriada da ficha clínica (CRF), dos eventos adversos que ocorreram durante o período de estudo, independentemente de estarem ou não relacionado com a administração do fitoterápico. As perguntas realizadas para saber se os voluntários tiveram algum evento adverso foram limitadas a perguntas simples e em linguagem gerais, tais como: "Como vai você?" Solicitando sempre ao voluntário que relatasse e descrevesse qualquer evento adverso, o dia da manifestação e se foi necessário usar medicação adicional.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

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 entre os grupos Chambá e Placebo (análise intergrupos) em cada tempo estudado foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Comparações entre os tempos das fases de tratamento (dias 7 e 14) e pós-tratamento (dia 28) e a fase de pré-tratamento (dia zero) dentro do mesmo grupo (análise intragrupo) foram realizadas pela análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett (dados paramétricos), ou pelo teste de Friedman complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunn (variáveis não paramétricas). Na análise dos exames laboratoriais, comparações entre as etapas de pré e pós-tratamento num mesmo grupo (análise intragrupo) foram realizadas pelo teste *t* para variáveis 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 de qui-quadrado. Variáveis qualitativas ordinais, por sua vez, foram expressas como mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo e analisadas pelo teste de Mann-Whitney (comparações intergrupos) ou pelo teste de Wilcoxon (análise intragrupo) (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Em todas as análises, estabeleceu-se o nível de significância em 0,05 (5%), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor P menor que 0,05. O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

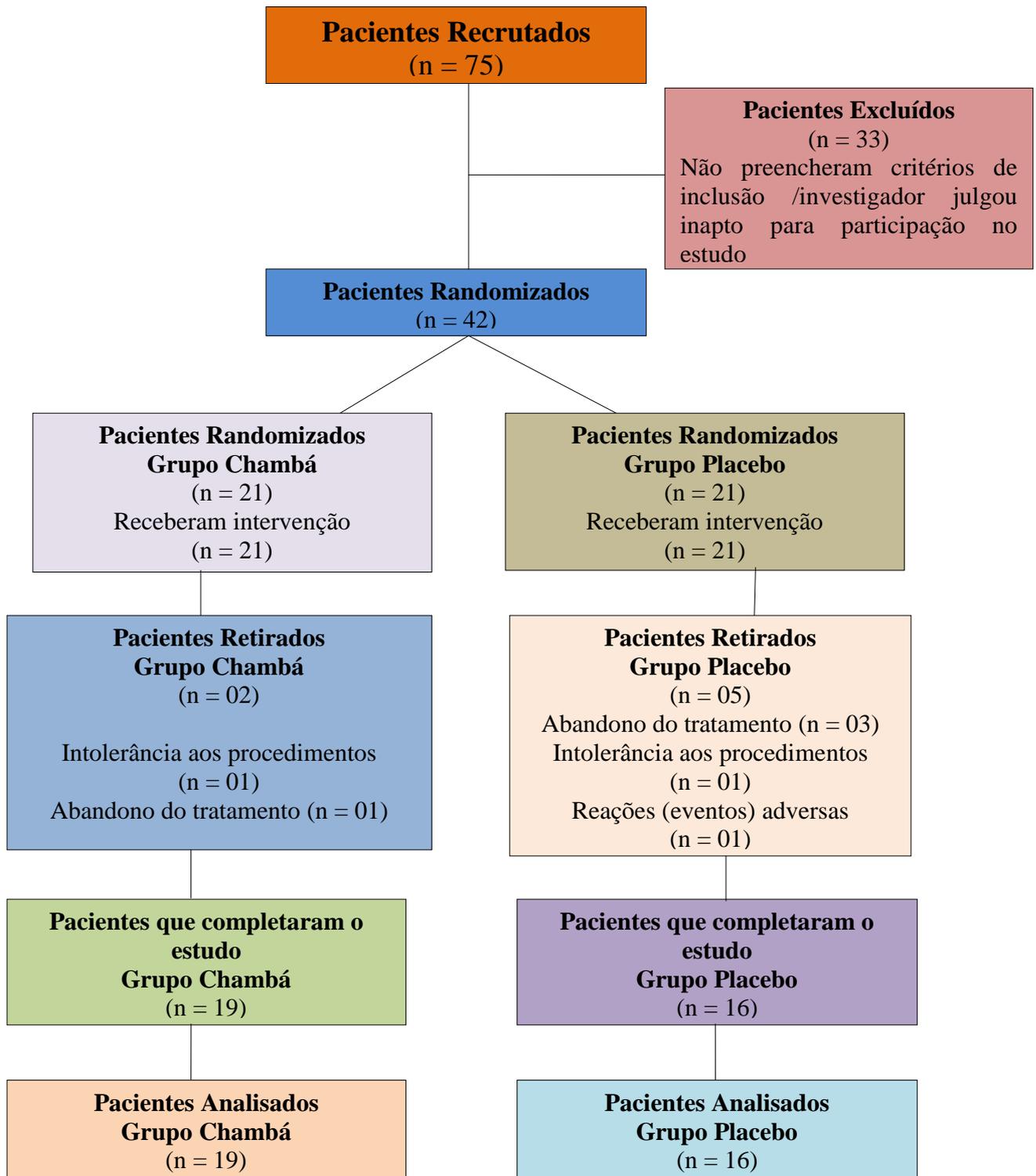
4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

O número de pacientes recrutados e triados foram 75 pacientes adultos, pertencentes a aos sexos feminino e masculino, sem restrições ao grupo étnico, com diagnóstico de asma, assistidos nos Centros de Saúde da Família e no Centro de Especialidades Médicas (CEM) de Sobral, durante o período de Maio de 2010 a Maio de 2012. Na avaliação pré-estudo foram excluídos 33 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, 42 foram randomizados entre os grupos Chambá e Placebo para a avaliação da eficácia terapêutica. Sete pacientes foram retirados do estudo, sendo dois pacientes pertencentes ao grupo Chambá e cinco pacientes pertencente ao grupo Placebo. No grupo Chambá o paciente de número 33 foi retirado do estudo por intolerância aos procedimentos e o paciente de número 34 por abandono do tratamento. Já no grupo placebo, os pacientes de número 21, 22 e 42 foram retirados do estudo por abandono do tratamento, o paciente de número 26 foi retirado do estudo por reações (eventos) adversas e o paciente de número 40 por intolerância aos procedimentos. O estudo foi concluído com um total de 35 pacientes permanecendo 19 pacientes no grupo Chambá e 16 no grupo Placebo . Portanto, foram incluídos na análise somente os 35 pacientes que seguiram todo o protocolo experimental durante os 14 dias de tratamento e os 14 dias após o tratamento (pós-tratamento), isso porque os voluntários que não participaram de todas as etapas do ensaio clínico não teriam dados completos, impossibilitando assim, as comparações estatísticas entre as fases do estudo (**Figura 7**).

Figura 7 – Fluxograma representando o acompanhamento dos pacientes, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.



Fonte: Primária

Em relação à avaliação basal dos pacientes obtidas na fase de pré-estudo, as variáveis foram comparadas para avaliar a uniformidade da amostra. Os grupos não diferiram significativamente quanto à idade, gênero, IMC, VEF₁, PFE e escore global da qualidade de vida mensurado pelo AQLQ(S).

Avaliando a média de idade, não houve diferença estatística nos pacientes do grupo Chambá ($40,47 \pm 16,66$) quanto ao grupo Placebo ($33,81 \pm 16,71$) em anos.

Em relação ao gênero, a amostra não se apresentou homogênea entre os grupos sendo observado que no grupo Chambá 5,26% eram do sexo masculino e 94,74% do sexo feminino. No grupo Placebo 31,25% pertenciam ao sexo Masculino e 68,75% ao sexo feminino, não havendo significância estatística.

O IMC nos grupos Chambá ($27,23 \pm 4,42$) Kg/m² e Placebo ($26,86 \pm 3,86$) Kg/m² apresentaram semelhante estatística, com $P = 0,7955$, podendo resultar em alterações devido ao sobrepeso e obesidade.

No tocante as variáveis espirométricas, não houve diferença estatisticamente significativa no VEF₁ verificado no grupo Chambá ($51,42 \pm 20,79$) e observado no grupo Placebo ($57,14 \pm 23,92$) em relação ao percentual previsto. Resultado semelhante foi observado em relação ao Pico de Fluxo Expiratório, cuja média no grupo placebo foi de $36,92 \pm 20,80$ e no grupo Chambá foi de $38,88 \pm 32,10$.

O escore global de qualidade de vida avaliado através do AQLQ(S) também se mostrou semelhante entre o grupo e o grupo Chambá ($4,54 \pm 0,52$) e Placebo ($4,48 \pm 0,57$).

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 Chambá em relação à idade, IMC, VEF₁, PFE e escore total do AQLQ, enquanto a análise da variável gênero foi realizada pelo teste exato de Fisher.

Característica	Grupo Placebo	Grupo Chambá
Tamanho da amostra	16	19
Idade (anos) ^a	33,81 ± 16,71	40,47 ± 16,66
Gênero ^b	M = 5/16 (31,25%) F = 11/16 (68,75%)	M = 1/19 (5,26%) F = 18/19 (94,74%)
IMC (kg/m ²) ^c	26,86 ± 3,86	27,23 ± 4,42
VEF ₁ (%) ^d	57,14 ± 23,92	51,42 ± 20,79
PFE (%) ^e	36,92 ± 20,80	38,88 ± 32,10
AQLQ (escore total) ^f	4,48 ± 0,57	4,54 ± 0,52

a) Média ± desvio padrão. P = 0,2478 (teste *t*). b) M: masculino; F: feminino. P = 0,0728 (teste de Fisher). c) Média ± desvio padrão. P = 0,7955 (teste *t*). d) Média ± desvio padrão. P = 0,4614 (teste *t*). e) Média ± desvio padrão. P = 0,8347 (teste *t*). f) Média ± desvio padrão. P = 0,7140 (teste *t*).

No que se referem aos aspectos sóciodemográficos, todos os pacientes eram procedentes da cidade de Sobral. Quanto ao grau de instrução, 8,57% eram analfabetos, 22,85% afirmaram ter ensino fundamental incompleto, 17,14% completaram o ensino fundamental, 28,57% dos pacientes completaram o ensino médio, 20% dos pacientes eram graduandos (não concluíram o ensino superior), e em menor porcentagem, 2,85% haviam concluído o ensino superior. Entre os pacientes participantes do estudo, 37,14% eram solteiros, 42,85% eram casados, 11,42% viúvos e apenas 8,57% divorciados (**Tabela 2**).

Em relação ao exercício da atividade profissional, observou-se um predomínio de pacientes que desenvolviam atividades profissionais no ambiente extradomiciliar correspondendo a 42,85%. Aqueles cujas atividades eram realizadas no próprio lar perfizeram

31,42% da amostra e 17,14% dos pacientes do estudo eram estudantes. Pacientes que no momento do estudo estavam desempregados, sem exercer nenhuma atividade profissional corresponderam a 5,71%. Pensionistas e aposentados representou 2,85% dos pacientes, sendo o menor percentual encontrado (**Tabela 2**).

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

CARACTERÍSTICAS	N	%
Número de voluntários		
Grupo Placebo	16	45,71
Grupo Chambá	19	54,28
Procedência		
Sobral	35	100
Grau de instrução		
Analfabeto	03	8,57
Ensino fundamental incompleto	08	22,85
Ensino fundamental completo	06	17,14
Ensino médio completo	10	28,57
Graduandos	07	20
Ensino Superior	01	2,85
Estado civil		
Solteiro	13	37,14
Casado	15	42,85
Viúvo	04	11,42
Divorciado	03	8,57
Profissão		
Prendas do lar	11	31,42
Artesã	01	2,85
Funcionária Pública	03	8,57
Universitário (Estudante)	06	17,14
Vendedora	01	2,85
Agente de Saúde	01	2,85
Diarista	02	5,71
Mecânico	02	5,71
Desempregado	02	5,71
Auxiliar de Escritório	01	2,85
Pedreiro	01	2,85
Mãe Social	01	2,85
Agricultor	02	5,71
Aposentado	01	2,85

Fonte: Primária

4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA CONFORME O AQLQ(S)

4.2.1 Domínio sintomas

Ao analisar a qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, durante os 14 dias de tratamento, conforme o domínio sintomas do AQLQ(S), verificou-se na análise intergrupos, que não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos. Na análise intragrupo, verificou-se que, em ambos os grupos, os escores do domínio sintomas verificados nos D7 ($P < 0,01$), D14 ($P < 0,001$) e D28 ($P < 0,001$) foram significativamente maiores que o observado no pré-tratamento (D0) (Figura 8).

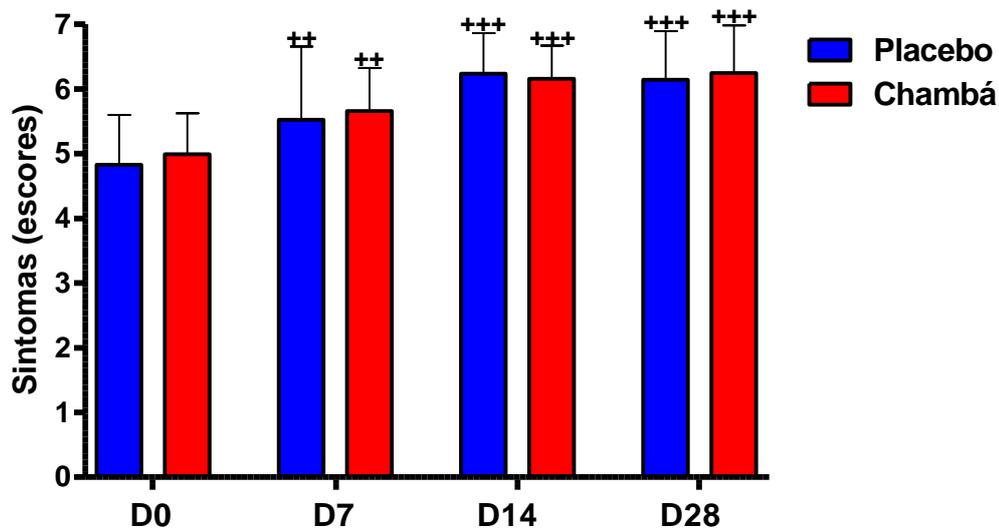


FIGURA 8 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28), conforme o domínio sintomas do AQLQ. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento, onde ++ $P < 0,01$ e +++ $P < 0,001$ em relação a D0 no mesmo grupo.

4.2.2 Domínio limitação das atividades

A avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, durante os 14 dias de tratamento, conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ(S) verificou-se que na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos. Na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo Placebo, os escores do domínio limitação de atividades verificados nos dias 7 (++ $P < 0,01$), 14 (+++ $P < 0,001$) e 28 (+++ $P < 0,001$) foram significativamente maiores que

o observado no pré-tratamento (D0). Similarmente, no grupo Chambá, os escores do domínio limitação de atividades verificados nos dias 7 ($+++P < 0,001$), 14 ($+++P < 0,001$) e 28 ($+++P < 0,001$) foram significativamente maiores que o mensurado no pré-tratamento (D0) (**Figura 9**).

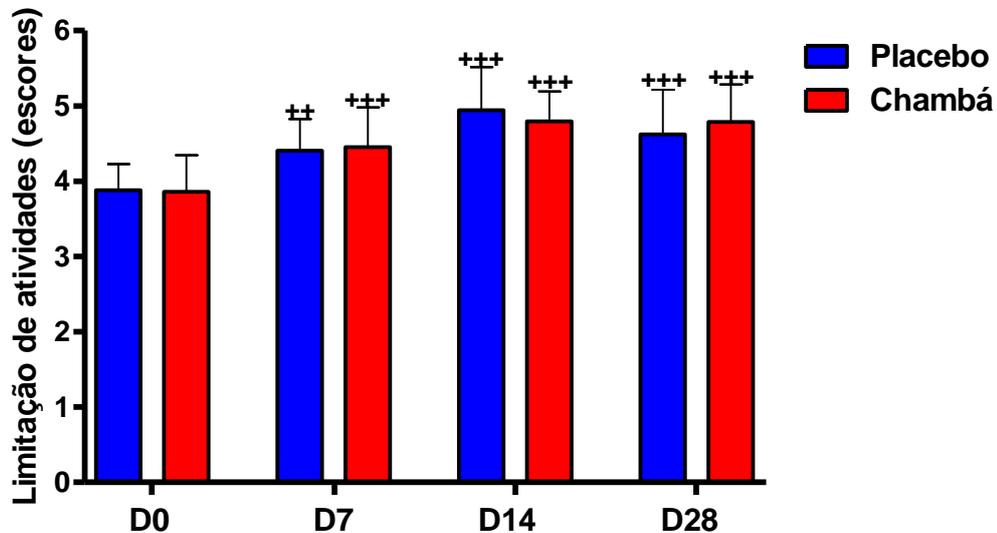


FIGURA 9 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28), conforme o domínio limitação de atividades do AQLQ. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento, onde $++P < 0,01$ e $+++P < 0,001$ em relação a D0 no mesmo grupo.

4.2.3 Domínio função emocional

A avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, durante os 14 dias de tratamento, conforme o domínio função emocional do AQLQ(S) verificou-se que na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos. Na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo Placebo, os escores do domínio função emocional verificados nos dias 14 ($+++P < 0,001$) e 28 ($+++P < 0,001$) foram significativamente maiores que o observado no pré-tratamento (D0). Similarmente, no grupo Chambá, os escores do domínio função emocional verificados nos dias 7 ($++P < 0,01$), 14 ($+++P < 0,001$) e 28 ($+++P < 0,001$) foram significativamente maiores que o mensurado no pré-tratamento (D0) (**Figura 10**).

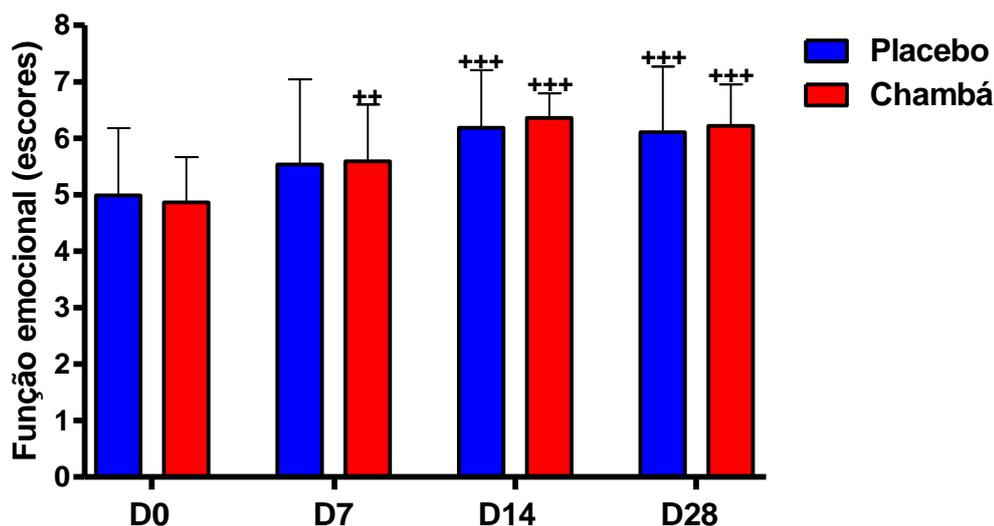


FIGURA 10 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28), conforme o domínio função emocional do AQLQ. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento, onde $++P < 0,01$ e $+++P < 0,001$ em relação a D0 no mesmo grupo.

4.2.4 Domínio estímulo ambiental

A avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, durante os 14 dias de tratamento, conforme o domínio estímulo ambiental do AQLQ(S) verificou-se que na análise intergrupos, constatou-se que, no dia 7, o escore do domínio estímulo ambiental relativo ao grupo Chambá foi significativamente maior ($*P = 0,0423$) que o referente ao grupo Placebo. Na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo Placebo, os escores do domínio estímulo ambiental verificados nos dias 14 ($+++P < 0,001$) e 28 ($+++P < 0,001$) foram significativamente maiores que o observado no pré-tratamento (D0). Similarmente, no grupo Chambá, os escores do domínio estímulo ambiental verificados nos dias 7 ($+++P < 0,001$), 14 ($+++P < 0,001$) e 28 ($+++P < 0,001$) foram significativamente maiores que o mensurado no pré-tratamento (D0) (**Figura 11**).

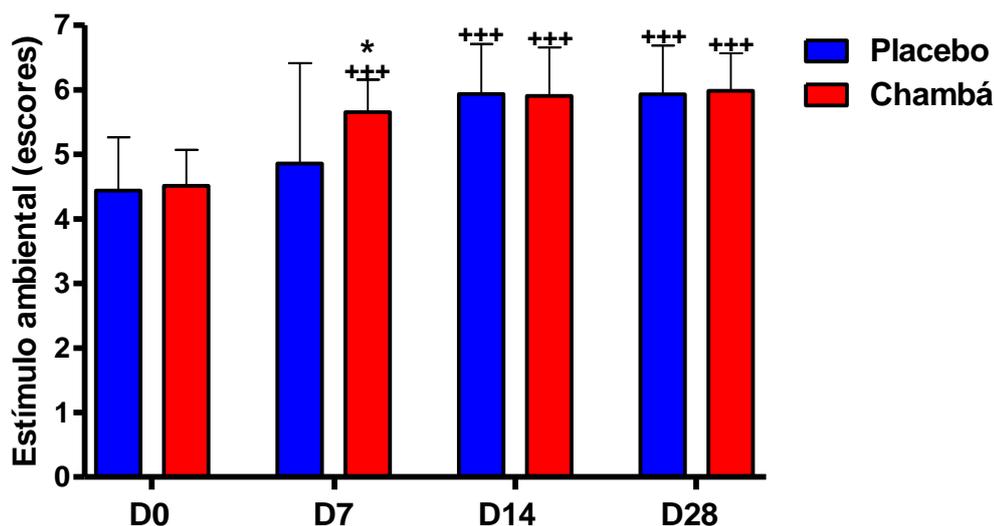


FIGURA 11 – Avaliação da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28), conforme o domínio estímulo ambiental do AQLQ. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento, onde * $P = 0,042$ em relação ao placebo em D7; ++ $P < 0,01$ e +++ $P < 0,001$ em relação a D0 no mesmo grupo.

4.2.5 Avaliação global da qualidade de vida

A avaliação global da qualidade de vida nos pacientes dos grupos estudados durante os 14 dias de tratamento, de acordo com o instrumento AQLQ(S), detectou-se que na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos. Na análise intragrupo, verificou-se que, no grupo Placebo, os escores totais do AQLQ referentes aos dias 7 (++ $P < 0,01$), 14 (+++ $P < 0,001$) e 28 (+++ $P < 0,001$) foram significativamente maiores que o relativo ao pré-tratamento (D0). Similarmente, no grupo Chambá, os escores totais do AQLQ referentes aos dias 7 (+++ $P < 0,001$), 14 (+++ $P < 0,001$) e 28 (+++ $P < 0,001$) foram significativamente maiores que o relativo ao pré-tratamento (D0) (**Figura 12**).

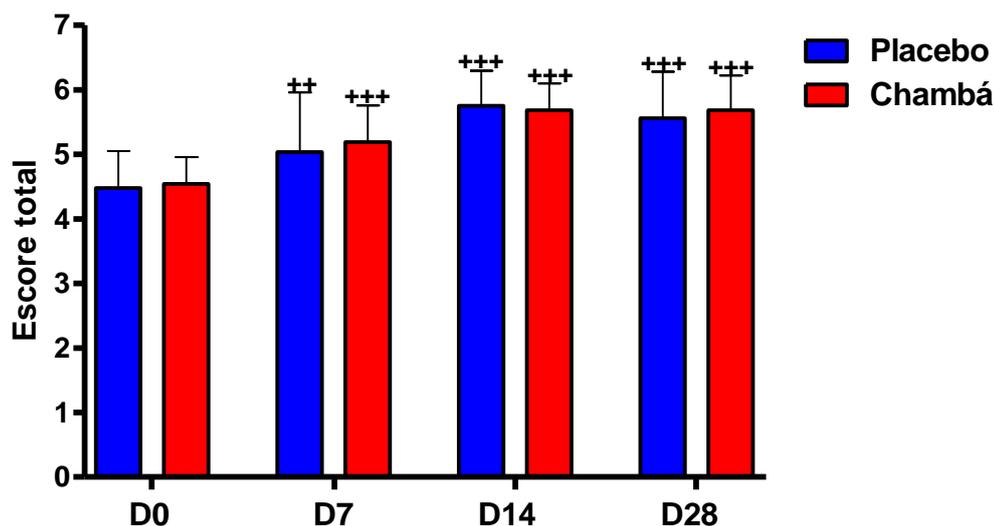


FIGURA 12 – Avaliação global da qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28), conforme o instrumento AQLQ. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento, onde $++P < 0,01$ e $+++P < 0,001$ em relação a D0 no mesmo grupo.

Para avaliar a eficácia global do xarope de Chambá no tratamento da asma, tomou-se como base a variação do escore total e de cada domínio do AQLQ. Assim, considerando-se que um aumento de 0,5 no escore é considerado como clinicamente relevante, definiu-se como melhora global da asma um aumento de pelo menos 0,5 em todos os domínios do AQLQ, bem como no escore total. Tal avaliação foi realizada no dia 14 (fim do tratamento) e no dia 28 (fim do pós-tratamento). Comparou-se, então, entre os grupos, a proporção de pacientes que experienciaram melhora global, conforme definição acima, em cada tempo estudado (dias 14 e 28) (**Tabela 3 e 4**).

Grupo	Melhora global da asma		Total
	Presente	Ausente	
Placebo	12 (75,00%)	4	16
Chambá	14 (73,68%)	5	19
Total	26	9	35

TABELA 3 – Avaliação da eficácia global do xarope de Chambá versus placebo no tratamento da asma. Conforme a ocorrência de melhora global da função respiratória verificada no dia 14 (fim da fase de tratamento). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente ($P = 1,0000$) significativa entre a proporção de pacientes nos quais houve melhora global do quadro clínico observada nos grupos Placebo (75,00%) e Chambá (73,68%).

Grupo	Melhora global da asma		Total
	Presente	Ausente	
Placebo	12 (75,00%)	4	16
Chambá	15 (78,95%)	4	19
Total	27	8	35

TABELA 4 – Avaliação da eficácia global do xarope de Chambá versus placebo no tratamento da asma, conforme a ocorrência de melhora global da função respiratória verificada no dia 28 (fim da fase de pós-tratamento). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente ($P = 1,0000$) significativa entre a proporção de pacientes nos quais houve melhora global do quadro clínico observada nos grupos Placebo (75,00%) e Chambá (78,95%).

4.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR CONFORME PARÂMETROS ESPIROMÉTRICOS

Os valores obtidos para a Capacidade Vital Forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, referente às manobras efetuadas em 16 pacientes dos grupos Placebo e 18 pacientes dos grupos Chambá, durante os 14 dias de tratamento. Na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos estudados; tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (**Figura 13**).

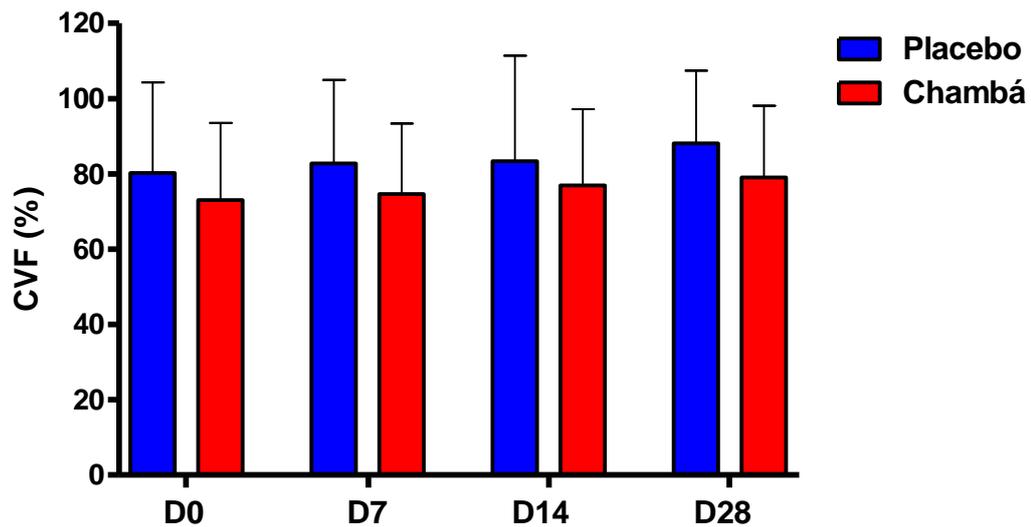


FIGURA 13 – Capacidade vital forçada (CVF), expressa como percentual do previsto, mensurada nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28). O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento.

No presente estudo o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), obtido no início da expiração forçada e expresso como percentual do previsto na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos estudados; tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (**Figura 14**).

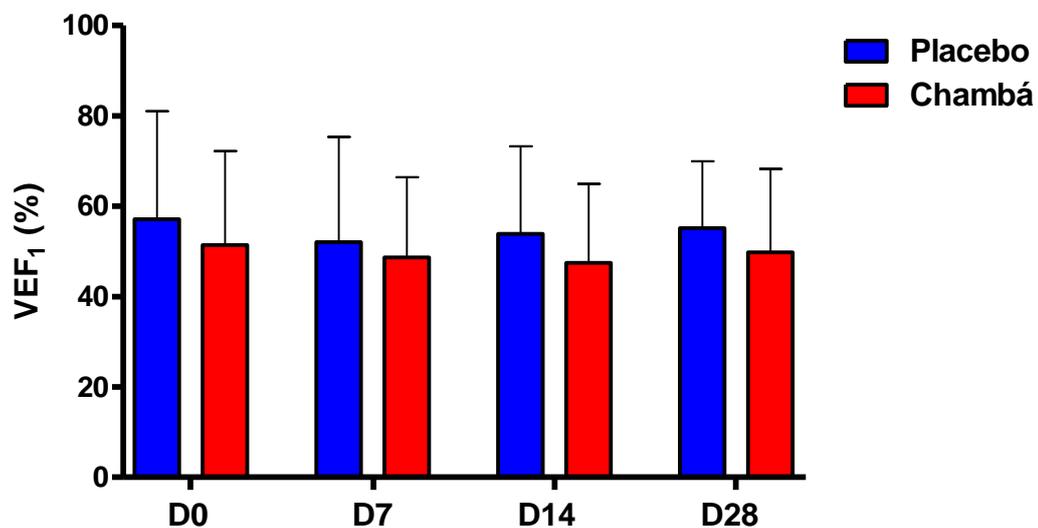


FIGURA 14 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28). Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas em 16 sujeitos do grupo Placebo e 18 pacientes do grupo Chambá. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento.

A relação VEF₁/CVF (índice de Tiffeneau) em geral expressa como uma porcentagem, na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos estudados; tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (**Figura 15**).

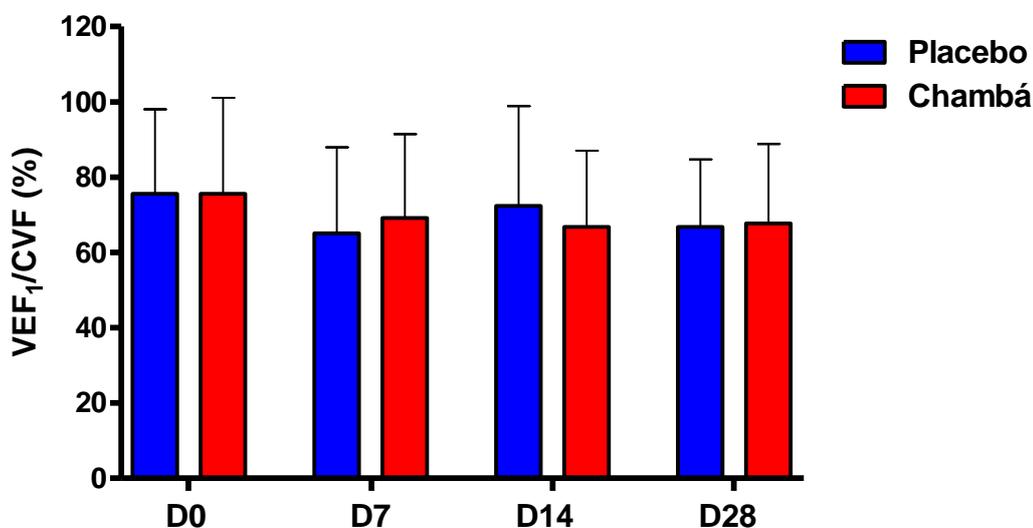


FIGURA 15 – Razão VEF₁/CVF (índice de Tiffeneau), expressa em termos percentuais, verificada nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28). O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento.

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. Na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos estudados; tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (**Figura 16**).

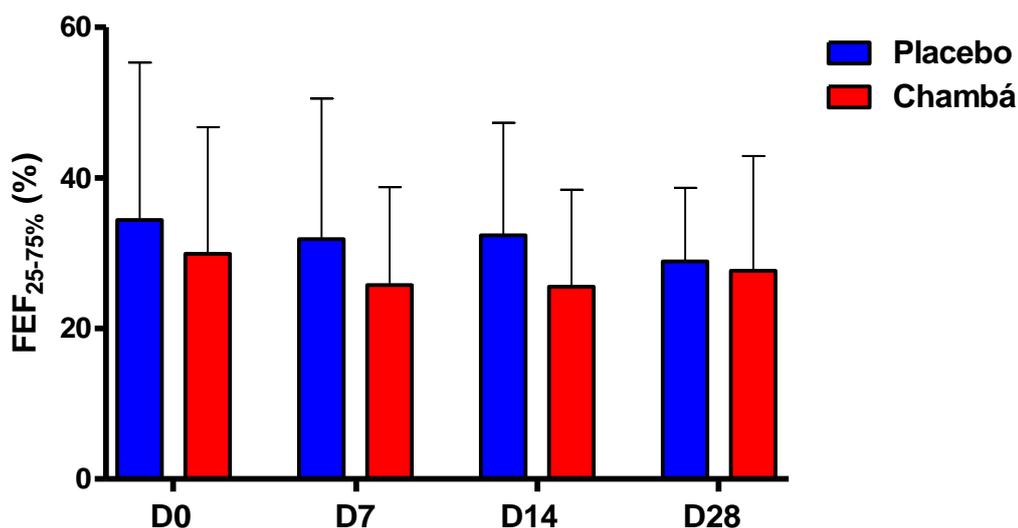


FIGURA 16 – Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28). O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento.

O pico de fluxo expiratório expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, durante 14 dias de tratamento, onde na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Chambá em nenhum dos tempos estudados. Todavia, na análise intragrupo, constatou-se que, no grupo Chambá, o PFE relativo ao dia 14 foi significativamente menor que o referente ao pré-tratamento ($+P < 0,05$). Contrariamente, no grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (**Figura 17**).

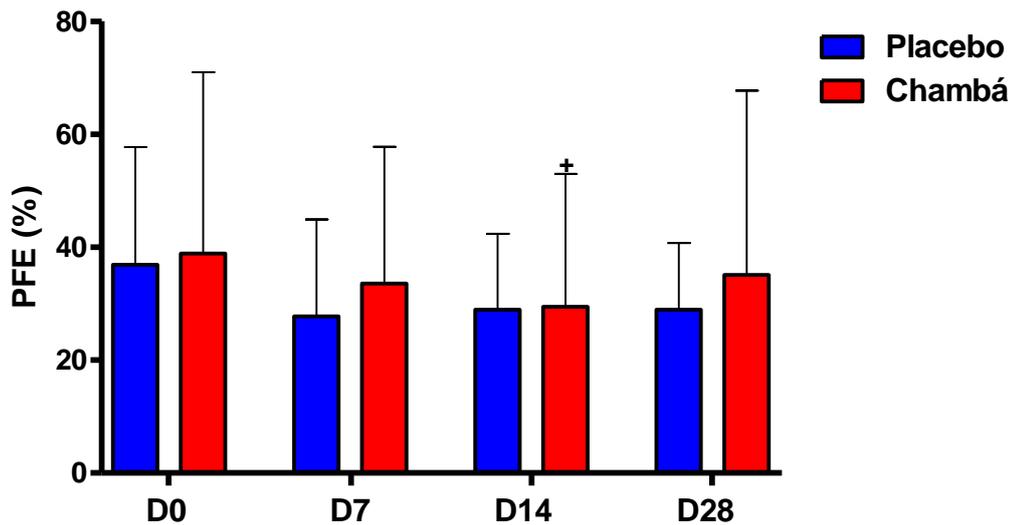


FIGURA 17 – Pico de fluxo expiratório (PFE), expresso como percentual do previsto, mensurado nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, nas fases pré-tratamento (D0), tratamento (D7 e D14) e pós-tratamento (D28). O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo do estudo (análise intergrupos). Comparações entre os diferentes tempos num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Dunnett, para verificar diferenças entre cada tempo e o pré-tratamento, onde $+P < 0,05$ em relação a D0 no mesmo grupo.

4.4 EVOLUÇÃO CLÍNICA CONFORME A AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Ao realizar a avaliação individual de cada paciente ao longo da evolução clínica, foi observado que a frequência do relato de piora dos sintomas foi muito baixa em todos os casos, de maneira que foi necessário agrupar os relatos de sintomas inalterados e piora dos sintomas para possibilitar a análise adequada.

TABELA 5 – Evolução clínica do sintoma falta de ar nos grupos Placebo e Chambá, conforme a avaliação dos próprios pacientes, realizada no pós-tratamento (dia 28). Dados analisados pelo teste exato de Fisher que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Placebo e Chambá em relação à proporção de pacientes que relataram melhora da falta de ar ($P = 0,3145$).

Grupo	Evolução do sintoma falta de ar		Total
	Melhora	Inalterada / piora	
Placebo	6 (37,50%)	10	16
Chambá	11 (57,89%)	8	19
Total	17	18	35

TABELA 6 – Evolução clínica do sintoma aperto no peito nos grupos Placebo e Chambá, conforme a avaliação dos próprios pacientes, realizada no pós-tratamento (dia 28). Dados analisados pelo teste exato de Fisher que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Placebo e Chambá em relação à proporção de pacientes que relataram melhora da sensação de aperto no peito ($P = 1,0000$).

Grupo	Evolução do sintoma aperto no peito		Total
	Melhora	Inalterada / piora	
Placebo	6 (37,50%)	10	16
Chambá	8 (42,11%)	11	19
Total	14	21	35

TABELA 7 – Evolução clínica do sintoma chiado nos grupos Placebo e Chambá, conforme a avaliação dos próprios pacientes, realizada no pós-tratamento (dia 28). Dados analisados pelo teste exato de Fisher que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Placebo e Chambá em relação à proporção de pacientes que relataram melhora do chiado ($P = 0,2438$).

Grupo	Evolução do sintoma chiado		Total
	Melhora	Inalterada / piora	
Placebo	2 (12,50%)	14	16
Chambá	6 (31,58%)	13	19
Total	8	27	35

TABELA 8 – Evolução clínica do sintoma tosse nos grupos Placebo e Chambá, conforme a avaliação dos próprios pacientes, realizada no pós-tratamento (dia 28). Dados analisados pelo teste exato de Fisher que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Placebo e Chambá em relação à proporção de pacientes que relataram melhora do sintoma falta de ar ($P = 0,1759$).

Grupo	Evolução do sintoma tosse		Total
	Melhora	Inalterada / piora	
Placebo	5 (31,25%)	11	16
Chambá	11 (57,89%)	8	19
Total	16	19	35

4.5 EXAMES COMPLEMENTARES

Foi realizada a análise dos exames laboratoriais dos pacientes envolvidos no estudo no período pré-tratamento e no 28 dia de tratamento (pós-tratamento), correspondendo ao período de pós-tratamento, em ambos os grupos (Chambá e Placebo) para avaliar a segurança do produto bem como o surgimento de possíveis eventos adversos durante o período de tratamento.

Avaliando à análise hematológica, observou-se que os valores de hematócrito, contagem de hemácias e concentração de hemoglobina apresentaram diferenças estatisticamente significantes, através da diminuição dos valores do grupo Chambá em relação ao grupo Placebo em uma mesma fase de estudo (avaliação intergrupo), na fase pós-tratamento. No tocante a contagem de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos não evidenciaram diferenças significativas entre os dois grupos, Chambá e Placebo, em nenhuma das etapas estudadas. Na contagem de leucócitos e monócitos, apresentou uma diferença estatisticamente significativa, onde foi representada por uma diminuição na contagem de leucócitos e um aumento na contagem de monócitos do grupo Placebo no pós-tratamento em relação ao grupo Placebo no pré-tratamento.

No que se refere a avaliação do parâmetro relacionado com os fatores plasmáticos da coagulação, observou-se que a contagem de plaquetas se manteve, dentro dos limites aceitáveis em ambos os grupos e variações estatisticamente significantes não foram observadas em nenhuma das fases do estudo (**Tabela 9**).

Analisando o parâmetro bioquímico da função renal, expresso através da concentração sanguínea de creatinina houve uma diminuição estatisticamente significativa entre o grupo do Chambá em relação ao grupo Placebo na fase de pré e pós-tratamento. Na avaliação intragrupo, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os períodos avaliados (**Tabela 10**).

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 9 e 10**).

Na avaliação da função hepática, no que se refere à concentração sanguínea de TGO e TGP mensurada no pré e pós-tratamento, observou-se que, na comparação intergrupo e intragrupo não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma fase do estudo.

TABELA 9 – Dados do hemograma verificados nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá nas fases de pré e pós-tratamento. Para comparar os dois grupos em cada fase (análise intergrupos), utilizou-se o teste t para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou o teste de Mann-Whitney (dados não aparmétricos). Comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas pelo teste t para dados emparelhados (dados paramétricos) ou pelo teste de Wilcoxon (dados não paramétricos).

Parâmetro (unidade) [valores de referência]	Pré-tratamento		Pós-tratamento	
	Placebo	Chambá	Placebo	Chambá
Hemácias (106/mm ³) [H: 4,5 – 6,1; M: 4,1 – 5,3]	4,80 ± 0,52	4,45 ± 0,42*	4,71 ± 0,44	4,36 ± 0,29**
Hemoglobina (g/dl) [H: 12,8 – 17,8; M: 11,5 – 16,4]	13,06 ± 0,83	12,05 ± 1,35*	12,83 ± 0,84	11,90 ± 1,01**
Hematócrito (%) [H: 40,0 – 54,0; M: 36,0 – 48,0]	40,46 ± 3,04	38,32 ± 4,08	39,51 ± 3,36	37,33 ± 2,56*
Leucócitos (1/mm ³) [3.600 – 11.000]	8368,75 ± 2298,03	9131,58 ± 2787,08	7250,00 ± 1620,70†	8268,42 ± 2051,30
Neutrófilos (%) [45 – 70]	65,44 ± 5,99	62,57 ± 9,26	60,28 ± 7,16	59,00 ± 8,91
Eosinófilos ^a (%) [1 – 6]	2,50 (1,00 a 4,00)	2,00 (1,00 a 5,10)	3,00 (2,00 a 4,00)	2,00 (2,00 a 5,00)
Basófilos ^a (%) [0 – 3]	0,00 (0,00 a 0,00)	0,00 (0,00 a 0,00)	0,00 (0,00 a 0,00)	0,00 (0,00 a 0,00)
Linfócitos (%) [20 – 50]	28,69 ± 5,53	30,56 ± 8,32	31,03 ± 6,25	33,33 ± 9,30

Monócitos (%) [2 – 10]	3,13 ± 1,67	2,98 ± 1,39	4,93 ± 2,19†	3,95 ± 2,46
Plaquetas (1/mm ³) [150.000 – 450.000]	276375,00 ± 49109,23	291052,60 ± 58149,69	277187,50 ± 48228,93	291736,80 ± 59826,45

^a Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75). H: homens; M: mulheres.

*P < 0,05 em relação ao Placebo na mesma fase do estudo. **P < 0,01 em relação ao Placebo na mesma fase do estudo. †P < 0,05 em relação à fase de pré-estudo no mesmo grupo.

TABELA 10 – Parâmetros bioquímicos verificados nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá nas fases de pré e pós-tratamento. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada fase (análise intergrupos), enquanto comparações entre as duas fases do estudo num mesmo grupo (análise intragrupo) foram feitas pelo teste t para dados emparelhados.

Parâmetro (unidade) [valores de referência]	Pré-tratamento		Pós-tratamento	
	Placebo	Chambá	Placebo	Chambá
Creatinina (mg/dl) [0,6 – 1,2]	0,86 ± 0,16	0,74 ± 0,10*	0,87 ± 0,10	0,73 ± 0,06***
TGO (U/l) [H: até 38; M: até 32]	33,06 ± 14,06	33,16 ± 11,68	34,94 ± 10,70	29,58 ± 7,46
TGP (U/l) [H: até 41; M: até 31]	23,50 ± 8,74	24,37 ± 9,17	23,75 ± 6,92	20,68 ± 7,92

H: homens; M: mulheres. *P = 0,0133 em relação ao Placebo no pré-tratamento. ***P < 0,0001 em relação ao Placebo no pós-tratamento.

Analisando o parâmetro eletrocardiográfico, no que se refere à presença e/ou ausência de alterações clinicamente relevantes, observou-se que, na comparação entre o grupo do chambá em relação ao placebo, os pacientes do grupo placebo não apresentaram alterações clinicamente relevantes no pré e pós-tratamento, no grupo chambá somente três pacientes apresentaram alterações clinicamente relevantes no pós-tratamento (**Tabela 11**).

TABELA 11 – Parâmetros eletrocardiográficos verificados nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá na fase de pós-tratamento.

GRUPO	ELETROCARDIOGRAMA (ECG)		TOTAL
	COM ALTERAÇÕES	SEM ALTERAÇÕES	
CHAMBÁ	03	16	19
PLACEBO	00	16	16
TOTAL	03	32	35

5. DISCUSSÃO

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).

Estudos fitoquímicos sobre *Justicia Pectoralis* revelaram a presença de vários compostos, incluindo cumarina (1,2-benzopyrone - CM), umbeliferona (7-hidroxycumarina - UMB), orto-metoxilados glicosiladas e B justicidin (LEAL *et al*, 2000; JOSEPH *et. al.*, 1988). A avaliação pré-clínica toxicológica do extrato hidroalcoólico de "chambá" mostrou que a planta possui baixa toxicidade. Além disso, os componentes de extrato e químicas, CM e UMB, obtido a partir do antioxidante exposições planta, anti-inflamatórios, antinociceptiva e músculo atividades relaxantes (TRUEBA *et al*, 2001; LINO *et al*, 1997; LEAL *et al*, 2000), bem como efeitos centrais descritos mais recentemente em ratos (VENÂNCIO, 2010; PEREIRA *et al*, 2007). Avaliação clínica preliminar (NOBRE *et al.*, 2006) sobre a eficácia do xarope de Chambá no tratamento de pacientes asmáticos com asma leve a moderada, relataram que, após uma semana de tratamento, os pacientes apresentaram obstrução das vias aéreas inferiores, com aumentos no volume expiratório forçado, capacidade vital forçada e fluxo expiratório máximo.

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).

Segundo a American Thoracic Society (2002), 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.

Com o objetivo de avaliar o impacto na qualidade de vida dos pacientes envolvidos no estudo submetidos ao tratamento com o xarope de Chambá, 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.

No presente estudo ao analisarmos a qualidade de vida nos pacientes dos grupos Placebo e Chambá, de acordo com o domínio dos sintomas do AQLQ(S), verificou-se na análise intergrupos, que não foram constatadas diferenças significantes entre os grupos. Porém na análise intragrupo, verificou-se que, em ambos os grupos, os sintomas da asma tiveram uma melhora significativa em relação ao observado no pré-tratamento.

Com relação ao domínio limitação de atividades verificou-se que na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos Placebo e Chambá. Porém na análise intragrupo, percebemos que, no grupo Placebo e chambá com relação à limitação de atividades houve uma melhora significativa com relação ao pré-tratamento.

A qualidade de vida relacionada com a saúde não é um conceito unitário, é o componente da qualidade de vida total que é determinada principalmente pelo estado de saúde, constituindo um indicador da percepção que o doente tem do impacto da doença no seu bem-estar e funcionamento diário (JUNIPER, 2001). Nesta perspectiva, a qualidade de vida reflete mais do que o estado de saúde, mas sobretudo a maneira como o doente percebe e reage às limitações impostas pela sua doença em três domínios principais: físico, psicológico e social (SILVA, NASPITZ, SOLÉ, 2000, SPILKER, 1990).

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) autocuidado, por vezes difícil e prolongado; d) interferência ou restrição na realização das atividades da vida diária (BISHOP, 2005).

Conforme o domínio função emocional na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças significativamente relevantes entre os grupos Placebo e Chambá. Já na análise intragrupo observou-se que, em ambos os grupos, houve uma evolução considerável em relação ao pré-tratamento.

Embora nem sempre sejam concordantes os resultados encontrados pelas diferentes investigações, torna-se cada vez mais evidente que os fatores psicossociais desempenham um papel importante na asma brônquica, quer como elementos precipitantes das crises, quer na progressão da doença (PRESA; ALONSO, 2004).

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).

Na avaliação da qualidade de vida nos pacientes conforme o domínio estímulo ambiental verificou-se que na análise intergrupos que nos primeiros sete dias de tratamento houve uma melhora significativamente maior no grupo Chambá em relação ao grupo Placebo. Na análise intragrupo, verificou-se que em ambos os grupos houve uma melhora relevante nos quatorze dias de tratamento e no pós-tratamento em relação ao observado no pré-tratamento.

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).

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).

No estudo da avaliação global da qualidade de vida dos pacientes dos grupos durante os 28 dias de tratamento observou-se que na análise intergrupos, não foram constatadas diferenças significantes entre os grupos Placebo e Chambá. Na análise intragrupo, verificou-se que, em ambos os grupos durante todo o tratamento uma melhora significativamente maior em relação ao pré-tratamento.

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).

A prova de função pulmonar foi analisada para avaliar a eficácia terapêutica onde foram realizadas no período de pré-tratamento e após 28 dias, que corresponde ao período de pós-tratamento com o xarope de Chambá, sendo considerados os parâmetros espirométricos de relevância clínica. Para investigar a ação broncodilatadora do xarope de Chambá, os pacientes envolvidos no estudo foram submetidos a espirometria de acordo com as normas pré-estabelecidas pela ATS (1991).

A avaliação espirométrica mede o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, a partir de uma manobra expiratória forçada. O processo mais simples de avaliação é o que utiliza um certo período para medir o volume de ar expirado. A 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 paciente do grupo Placebo e Chambá nas fases de pré e pós-tratamento, os dados observados no presente estudo não apontaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das etapas estudadas. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), que é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada, é a medida de função pulmonar mais útil clinicamente, ainda que se realizem

registros no primeiro meio segundo e nos primeiros três quartos de segundo, também não foi evidenciado alterações estatisticamente significantes. Outra forma de análise utiliza o nível médio de fluxo de ar na metade da capacidade vital forçada, denominado de fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF 25-75) não tendo sido também evidenciado diferenças significantes quando comparados os grupos Placebo e Chambá nas fases de pré e pós-estudo. O valor é obtido a partir de um traçado espirométrico volume/tempo, onde a partir dos pontos 25% e 75% é feita uma linha reta, determinando o ritmo médio do fluxo de ar neste intervalo (KIVASTIK; KINGISEPP, 2001).

As medidas obtidas através da espirometria (principalmente VEF_1 e CVF) também são mais sensíveis às mudanças no estado funcional da asma (MORTINER *et al.*, 2003). O índice de Tiffeneau, que é a relação entre o volume forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) em percentual, considerado como sendo um índice sensível à obstrução leve das vias aéreas, também não apresentou diferenças significantes entre o grupo do Placebo e Chambá, em nenhum dos períodos avaliados.

Em um estudo 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, através de um tratamento oral de 4 semanas (TJ-96) não foi capaz de promover aumento no VEF_1 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). Isso corrobora com os achados deste estudo onde não ocasionou alteração estatisticamente significativa entre o grupo Chambá e o grupo Placebo. Também não foram observadas mudanças significantes nas medidas de FEV_1 entre os grupos (MICHAEL *et al.*, 2007).

Há uma relação existente entre sintomas e nível de obstrução das vias aéreas que são determinados através do FEV_1 e PFE, onde o PFE é um fluxo instantâneo, a cerca de 20% da capacidade vital forçada, que corresponde principalmente ao fluxo de ar brônquico, sendo muito pequena a contribuição das pequenas vias aéreas. O PFE, que tem importante componente esforço dependente, é determinado pelo volume e elasticidade dos pulmões, pela dimensão e complacência das vias aéreas centrais intratorácicas e pela força e velocidade de contração dos músculos expiratórios (LEBOWITZ *et al.*, 1997). Segundo Teeter e Bleeker (1998), realizaram um estudo envolvendo 67 pacientes adultos portadores de asma crônica. Os pacientes registraram a intensidade de cada sintoma que inclui 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 ter ocorrido incremento nos parâmetros espirométricos, demonstrando a fraca correlação existente entre sintomatologia e nível de obstrução das vias aéreas.

A medida objetiva de gravidade se faz necessária porque os sintomas e sinais que expressam gravidade na asma aguda desaparecem, com o tratamento, após pequenos aumentos no VEF₁ e os pacientes podem ser julgados clinicamente bem, ainda na vigência de importante limitação do fluxo aéreo (RODRIGO; RODRIGO, 2000).

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 (JUNIPER, 1998). Em um estudo com diversas maneiras de expressar a resposta ao broncodilatador, observa-se que nenhuma delas considera o significado clínico dos resultados obtidos e respostas estatisticamente significantes não apresentam necessariamente relevância clínica, de acordo com estudo anterior (Rodrigues Junior, Pereira, 2001), onde essas formas variadas de expressão estatística de resposta ao broncodilatador apresentou fraca correlação com a melhora do desempenho no teste de exercício.

Neste estudo, a avaliação da segurança do xarope de Chambá em portadores de asma foi realizada mediante análise hematológica e bioquímica dos pacientes pertencentes aos grupos Chambá e Placebo, realizadas no período pré e pós-tratamento, bem como surgimento de efeitos adversos durante o estudo.

O papel do hemograma na análise toxicológica de um fármaco é verificar se sua administração é capaz de interferir na produção ou na remoção das células sanguíneas da linhagem linfóide ou eritróide (LORENZI, 2003). O exame das hemácias é uma importante medida na avaliação da anemia ou da policitemia, pois determina o número total de eritrócitos em microlitro de sangue. O hematócrito mede indiretamente a massa de hemácias, os resultados são expressos como porcentagem de hemácias por volume no sangue total. É uma medida importante na avaliação da anemia ou policitemia. A hemoglobina é o principal

componente dos eritrócitos e serve como veículo para o transporte de oxigênio e gás carbônico (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

A análise dos exames laboratoriais comparados ao período antes do tratamento não mostrou significância estatística que apontasse toxicidade nos diversos órgãos e sistemas avaliados. Apesar da redução significativa da contagem de hemácia, concentração de hemoglobina e valores de hematócrito entre os grupos Chambá e Placebo, essas se encontravam nos limites de normalidade dos referidos parâmetros, tampouco apresentaram sinais de toxicidade de acordo com a Organização Mundial de Saúde (SOARES *et al.*, 2002b, WHO, 2003).

A contagem de leucócitos circulante é diferenciada de acordo com os cinco tipos de leucócitos, cada qual com uma função específica. Os leucócitos combatem a infecção e defende o organismo por um processo denominado fagocitose. Eles também produzem, transportam e distribuem anticorpos como parte da resposta imune para uma substância estranha, o antígeno (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

A presença de substâncias com conhecida ação sobre inibição da coagulação sanguínea (Suttie, 1987), como é o caso dos compostos cumarínicos em plantas como a *Mikania glomerata* (Matos, 2000), não foi capaz de gerar nenhuma alteração clinicamente significativa durante o período de tratamento nessa função. A contagem de plaquetas se manteve dentro de limites de normalidade no grupo Chambá 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).

Para a avaliação da função renal foi mensurado os níveis de creatinina sérica. A creatinina é um produto intermediário na degradação do fosfato de creatinina muscular resultante do metabolismo energético e é removida do corpo pelos rins. Um distúrbio da função renal reduz a excreção de creatinina. Os níveis de creatinina permitem avaliar aproximadamente a taxa de filtração glomerular. Este teste diagnostica o comprometimento da função renal (FISCHBACK; DUNNING III, 2004). Foi observada uma diminuição na concentração sanguínea de creatinina entre o grupo do Chambá em relação ao grupo Placebo na fase pré e pós-tratamento, mas os parâmetros encontram-se dentro dos valores de referência. Resultados 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).

Para a avaliação da função hepática foi realizada a dosagem de parâmetros como TGO e TGP. Isto se deve ao fato de inúmeros estudos de toxicidade hepática e renal mostrar alguma alteração nesses parâmetros induzidos por medicamentos em geral (MILLER, 1995).

As transaminases são marcadores da lesão hepatocelular. A alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico/pirúvica (TGP) é encontrada em altas concentrações no fígado e em concentrações relativamente baixas no coração, músculo e rim. A aspartato transaminase (AST) ou transaminase glutâmico/oxaloacética (TGO) está presente em tecidos de elevada atividade metabólica. É liberada na circulação sanguínea após lesão ou morte das células. Este exame é utilizado para avaliar hepatopatia e cardiopatia (FISCHBACH; DUNNING III, 2004).

Estudos pré-clínicos demonstraram 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). Não houveram indícios de hepatotoxicidade ocasionada pelo Chambá e nenhum voluntário relatou queixa compatível com doença hepática durante a anamnese e exame físico realizado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados colhidos através de anamnese, exame físico, laboratoriais e eletrocardiográficos dos sujeitos da pesquisa encontraram-se dentro dos limites de normalidade ou apresentaram alterações discretas sem significância clínica mediante o tratamento com xarope de Chambá.

O emprego do xarope de Chambá foi bem tolerado pelos pacientes portadores de Asma e os efeitos adversos mostraram-se de acordo com os efeitos farmacológicos de fitoterápicos, considerados leves, não interferindo na qualidade de vida dos voluntários e foram equivalentes aos do grupo placebo. Essas evidências indicam ausência de toxicidade sistêmica durante os 28 dias consecutivos de estudo.

Não houve modificação significativa nos índices de função pulmonar nos dois grupos estudados. A qualidade de vida nunca é uma mera consequência da gravidade da doença, uma vez que há o envolvimento de múltiplos fatores que se interrelacionam, como os aspectos sintomáticos, emocionais e ambientais. 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 Chambá e Placebo.

7. CONCLUSÃO

O Xarope de Chambá, contendo *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis*, utilizado neste estudo como terapia complementar em paciente de Asma Leve apesar de não apresentar modificações nos parâmetros de provas de função pulmonar, resultou em melhora na qualidade de vida sem causar toxicidade nem eventos adversos.

8. REFERÊNCIAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. **Am Rev Respir Dis.**, v. 144, p.1202-1218, 1991.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). Statement: guidelines for six-minute walk test. **Am J Respr Crit Care Med.**, v.166, p.11-7, 2002.
- ANVISA. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEGIS) – Resolução – RE nº 896/2003. Disponível na internet.(05/2004). <http://e-legis.bvs.br>
- ARMITAGE, P.; BERRY, G. Statistical methods in medical research. 3. ed. **Oxford: Blackwell**, p.620, 2004.
- ASMA, I.V. **Diretrizes Brasileiras para o manejo da Asma**. J Bras Pneumol. v.32 (Supl 7) p.S 447-S 474, 2006
- BEASLEY R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA), 2004.
- BECKER, A.; BERUBE, D.; CHAD, Z.; DOLOVICH, M.; DUCHARME, F.; D'URZO, T.; ERNST, P.; FERGUSON, A.; GILLESPIE, C.; KAPUR, S.; KOVESI, T.; LYTTLE, B.; MAZER, B.; MONTGOMERY, M.; PEDERSEN, S.; PIANOSI, P.; REISMAN, J.J.; SEARS, M.; SIMONS, E.; SPIER, S.; THIVIERGE, R.; WATSON, W.; ZIMMERMAN, B. Canadian Network For Asthma Care; Canadian Thoracic Society. **Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines**. 2003 (updated to December 2004): introduction. CMAJ. v.173 (6 suppl) p.S12-4, 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.
- BOUSQUET, J.; CHANEZ, P.; LACOSTE, J.Y.; BARNEON, G.; GHAVANIAN, N.; ENANDER, I. *et al.*. Eosinophilic inflammation in asthma. **N Engl J Méd.** v.323, n.15, p.1033-9, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 17, de 24 de fevereiro de 2000. Brasília: Ministério da Saúde. 2000.
- BRASIL. Resolução nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <<http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>>. Acesso em: 16 julho. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.

BRASIL. O que é RENISUS? Brasília: Ministério da Saúde; 2012[cited 2012 16/07/2012]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30780

BRILHO, R. C. A cultura da hortelã pimenta. Manual Técnico do Engenheiro Agrônomo. Instituto Agronômico de Campinas, Campinas, SP, p.13, 1963a.

BRILHO, R. C. Hortelã pimenta. Instituto Agronômico de Campinas, Campinas, SP, p.6, 1963c.

BRILHO, R. C. Viveiro de mudas de hortelã. Instituto Agronômico de Campinas, Campinas, SP, p.6, 1963d.

BRILHO, R. C. Controle de Ferrugem e Insetos da Menta. Instituto Agronômico de Campinas, Campinas, SP, p.1, 1965.

BRILHO, R. C. As importações norte americanas em mentol cristalizado. Instituto Agronômico de Campinas, SP, p.3, 1966.

BRITTO, M.C.A.; BEZERRA, P.G.M.; BRITO, R.C.C.M.; REGO, J.C.; BURITY, E.F.; ALVES, J.G.B. Asma em escolares do Recife - comparação de prevalências: 1994-95 e 2002. **J pediatr.** v.80, n.5, p.391-400, 2004.

BUSSE, W.W.; LEMANSKE, R.F. Asthma. **N Engl J Med.**, v.344, n.21, p.1643-4, 2001.

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

COOKSON, W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. **Nature.** v.402, n.6760, Suppl, p. B5-11, 1999.

DE VRIES, J.X.; TAUCHER, B.; WURZEL, G. Constituents of *Justicia pectoralis* Jacq. 2. Gas chromatography/mass spectrometry of simple coumarins, 3-phenylpropionic acids and their hydroxy and methoxy derivatives. **Biom Latinoamer Quim.**, v.15, p.413-7, 1988.

ELISABETSKY, E. Pesquisas em Plantas Medicinais. **Ciência e Cultura**, v. 39, n. 8, p. 697-702, 1987.

EMERIAU, J.P.; MANCIET, G.; BORDER, 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.

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

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

FISCHBACH, F.T. Manual de enfermagem: exames laboratoriais e diagnósticos. In.:_____. Exames de sangue: hematologia e coagulação. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,Cap.2.p.24-91, 2004.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) [homepage on the Internet]. [Update Sep 2006; cited 2006 Sep 27]. **Bethesda: National Institute of Health/WHO**. 2006. www.ginasthma.com

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA).Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **Eur Respir J**, v. 31, p. 143–178, 2008.

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. 1417-32, 1993.

HERBOTECNIA. Tecnologías de cultivo y poscosecha de plantas medicinales, aromáticas y tintóreas. *Mentha arvensis*, 2007. Disponível em: <<http://www.herbotecnia.com.ar/exotica-mentajaponesa.html>>. Acesso em: 10 janeiro 2009.

HÖGEL, J.; GAUS, W. Studies on the efficacy of unconventional therapies. 1995.

JARDIM, J.; OLIVEIRA, J.; NASCIMENTO, O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). **J Bras Pneumol**. v.30, p.S1-S42, 2004. 2001.

JOSEPH, H.; GLEYE, J.; MOULIS, C.; FOURASTE, I.; STANISLAS, E. .O-methoxylated C-glycosylflavones from *Justicia pectoralis*. **J Nat Prod**, v.51, p. 804-805, 1988.

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.81-7, 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. Effect of asthma on quality of life. **Can. Respir. J.**, v. 5, suppl. A, p. 77A-84A, 1998.

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. Using humanistic health outcomes data in asthma. **Pharmaco Economics**, v.19, n.2, p.13-19, 2001.

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.

KIVASTIK, J.; KINGISEPP, P.H. Spirometric reference values in Estonian schoolchildren. **Clin Physiol.**, v. 21, n.4, p.490-7, 2001.

KLATCHOIAN, D.A.; LEN, C.A.; TERRENI, M.T.; SILVA, M.; ITAMOTO, C.; CICONELLI, R.M.; et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. **J Pediatr.**, v.84, n.4, p.308-15, 2008.

KUMAR, R. K. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvement in therapy? **Pharmacol Ther.** v.91, n.2, p.93-104, 2001.

LEAL, L.K.A.M.; 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, p.151-159, 2000.

LEBOWITZ, M.D.; SHERRILL, D.L.; KALTENBOM, W., BURROWS, B. Peak expiratory flow from maximum expiratory flow volume curves in a community population: cross-sectional and longitudinal analyses. **Eur Respir J. Suppl.** v.24, p.29S-38S, 1997.

LINO, C.S.; VIANA, G.S.B.; MATOS, F.J.A. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. **Phytother Res.**, v.11, p.211-215, 1997.

LIPWORTH, B.J.; KALINER, M.A.; LAFORCE, C.F.; BAKER, J.W.; KAISER, H.B.; AMIN, D., et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v.94, n.4, p.465-72, 2005.

LORENZI, T.F. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2003.

LUNG FUNCTION TESTING: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. **Am Rev Respir Dis.** v.144, n. 5, p.1202-18, 1991.

MAIA, N. B. Produção e qualidade do óleo essencial de duas espécies de menta cultivadas em soluções nutritivas. [Tese] ESALQ, Piracicaba, SP em 1998, 105p.

MALLOL, J.; SOLLE, D.; ASHER, I.; CLAYTON, T.; STEIN, R.T.; SOTO-QUIROZ, M., et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America. **Pediatric Crit Care Med.** v.30, n.4, p.439-44, 2001.

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.

MARTINS, E.R.; CASTELLANI, D.C.; J.E. Plantas Mediciniais. Viçosa: UFV, p. 134, 1994.

MATOS, F.J.A. Plantas Medicinais: Guia de Seleção e Emprego de Plantas Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil. 2. ed. Imprensa Universitária da UFC, Fortaleza, p. 212-13, 2000.

_____. Farmácias vivas: sistemas de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 3ed. Fortaleza, UFC, p.180, 1998.

_____. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. 2. Ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2000.

MELO, R.F., ANDRADE, L.H.C. Contribuição ao estudo farmacognóstico do Chambá *Justicia pectoralis* Jacq (Acanthaceae). **Biológica Brasileira**. v.1, p.195-207, 1989.

MILLER, L. C.; TAINTER, M. L. Estimation of the ED50 and this error by means of logarithmic probit graph paper. **Proc. Exp. Med.**, v. 57, p. 261-264, 1995.

MORTINER, K.M.; FALLOT, A.; BALMES, J.R.; TARGER, I.B. Evaluating the Use of a portable spirometer in a study of pediatric asthma. **Chest**, v.123, p.1899-907, 2003.

MOTA, D. S. O.; RODRIGUES, V. G. Plantas Medicinais. Subprojeto Instalação de horto-matriz de plantas medicinais em Porto Velho-RO. Embrapa Rondônia. Folder 08 -Série "Plantas Medicinais", dezembro 2001. Disponível em: <http://www.cpafrro.embrapa.br/embrapa/infotec/hortela_jap.PDF>. Acesso em: 5 janeiro 2009.

MOTULSKY, H. Intuitive biostatistics. **Oxford: Oxford University Press**, p.386, 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.

NOBRE, M.E.P.; LEITE, G.L.; BARBOSA, M.A.C.; SOUSA, L.R.; SÓLON, P.C.D.; DE BRITO, S.P.C.; VIANA, G.S.B. Avaliação da eficácia do xarope de chambá (*Justicia pectoralis* Jacq.) na função pulmonar de pacientes asmáticos. **J Bras Fitomed**, v.4, p.4-10, 2006.

OKA C.; ROPERTO A. Hortelã. Herbário Aquiléa. 2007 Disponível em: <<http://www.cotianet.com.br/eco/HERB/hort.htm>>. Acesso em: 12 janeiro 2009.

PECHER, S. S. Bronchial Asthma in Elderly. **Rev. Paraense Med**. v.21, n.3, 2007.

PEREIRA C. A. C; BARRETO S. P.; SIMÕES J.G. *et al*. Valores de referência para a espirometria de uma amostra da população brasileira adulta. **J. Pneumol**. v.18, p.10-22, 1992.

PEREIRA, C.A.C.; SATO,T.; RODRIGUES, S.C. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro Pneumologia**. v.33, n.4, p.397-406, 2007.

PRESA, I. J.; ALONSO, M. A. T. Revisión: Asma y factores psicosociales. **Alergologia e Immunologia Clinica**, v.19, n.3, p.101-109, 2004.

QUANJER, P.H.; LEBOWITZ, M.D.; GREGG, I.; MILLER, M.R.; PEDERSEN, O.F. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. **Eur Respir J Suppl.** v.24, p.2S-8S, 1997.

RODRIGO, G.J.; RODRIGO, C. Emergency department assessment: severity and outcome prediction. In: Hall JB, Corbridge TC, Rodrigo GJ, Rodrigo C, editors. Acute asthma: assessment and management. **New York: McGraw-Hill**, p.125-38, 2000.

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

SIERSTED, H.C.; MOSTGAARD, G.; HYLDEBRANDT, N.; HANSEN, H.S.; BOLDSSEN, J.; OXHOJ, H. Interrelationship between diagnosed asthma, asthma like symptoms, and abnormal airway behavior in adolescence: the Odense Schoolchild Study. **Thorax.** v.51, n. 5, p. 503-9, 1996.

SILVA, M. G.; NASPITZ, C. K.; SOLÉ, D. Qualidade de Vida nas doenças Alérgicas: Por que é importante avaliar? **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.23, n.6, p.26-269, 2000.

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.

SOARES, E.C. Como diagnosticar e tratar constipação intestinal. **Ver. Bras. Med.**, v.48, p.29-33, 1991.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **J Pneumol.**, v.22, p.105-64, 1996.

SOUZA, R.A.; CARVALHO, A.M. Programa de Saúde da Família e qualidade de vida: um olhar da psicologia. **Est Psicol.**, v. 8, n.3, p.515-23, 2003.

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

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

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.

TRUEBA, G.P.; MARTINEZ, R.R.; RUIZ, Z.P.; CHANFRAU, J.R. Evaluación de la actividad antioxidante de *Justicia pectoralis* Jacq. **Rev Cubana Invest Biomed**, v.20, p.30-33, 2001.

VENÂNCIO, E.T.; ROCHA, N.F.M.; RIOS, E.R.V.; FEITOSA, M.L.; LINHARES, M.I.; MELO, F.H.C; MATIAS, M.S.; FONSECA, F.N.; SOUSA, F.C.F.; LEAL, L.K.A.M.; FONTELES, M.M.F.; Anxiolytic-like effects of standardized extract of *Justicia pectoralis* (SEJP) in mice: involvement of GABA/benzodiazepine in receptor, 2010.

VIANA, S.B.; NOBRE, M.E.P.; MATOS, F.J.A. Erva utilizada na medicina popular tem eficácia comprovada. **Pesquisas FUNCAP**. Fortaleza, v.6,n.1,p.5-6, 2004.

VIGNOLA, A.M.; CHANEZ, P.; CAMPBELL, A.M.; SOUQUES, F.; LEBEL, B.; ENANDER, I. *et al.* Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. **Am J Respir Crit Care Med**. v.157, n.2, p.403-9, 1998.

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**. P.155A, 1997.

WORLDWIDE VARIATION IN PREVALENCE OF SYMPTOMS OF ASTHMA, ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS, AND ATOPIC ECZEMA: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. **Lancet**. v.351, n.9111, p.1225-32, 1998.

WORLDWIDE VARIATIONS IN THE PREVALENCE OF ASTHMA SYMPTOMS: the International Study of asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998; v.12 n.2 p.315-35. Comment in: **Eur Respir J**. v.12, n.4, p.1000, 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.