

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Carolina de Oliveira e Silva

**PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DO
TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E DOENÇAS BRÔNQUICAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Sorocaba/SP

2014

Maria Carolina de Oliveira e Silva

**PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DO
TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E DOENÇAS BRÔNQUICAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof(a) Dr(a) Luciane Cruz Lopes

Sorocaba/SP

2014

Ficha Catalográfica

S581p Silva, Maria Carolina de Oliveira e
Plantas medicinais brasileiras no tratamento de doenças do trato
respiratório superior e doenças brônquicas: revisão sistemática /
Maria Carolina de Oliveira e Silva. -- Sorocaba, SP, 2014.
129 f. ; il.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2014.
Bibliografia: f. 76-88.

1. Infecções respiratórias – Tratamento. 2. Tosse – Tratamento.
3. Plantas medicinais – Brasil – Uso terapêutico. I. Lopes, Luciane
Cruz, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Maria Carolina de Oliveira e Silva

**PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DO
TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E DOENÇAS BRÔNQUICAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof.(a) Dr.(a) Luciane Cruz Lopes
Universidade de Sorocaba

Prof.(a) Dr.(a) Regina Paolucci El Dib
Universidade Estadual Paulista

Prof.(a) Dr.(a) Norma Sueli Pinheiro Modolo
Universidade Estadual Paulista

Dedico este trabalho a meus pais, minhas
irmãs e ao meu noivo Bruno.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por permitir que este sonho fosse realizado.

A minha irmã Maria Letícia que acreditou no meu sonho e me ajudou muito no início deste estudo.

Aos meus pais, Cacito e Roberta, e minha irmã Maria Fernanda carinho, apoio e compressão.

Ao meu noivo Bruno pelo incentivo, apoio e ajuda nos momentos de dificuldade e pela ótima companhia nestes anos de estudo.

Agradeço também a minha orientadora Luciane pelos ensinamentos, incentivo e paciência desde a graduação. Por acreditar em meu trabalho e minha capacidade.

Agradeço a todos os participantes desta revisão que me auxiliaram muito e colaboraram para que esta revisão fosse concluída (Antonio Macho Quirós, Maique Weber Biavatti, Jardel Corrêa de Oliveira, Arnav e o grupo do Canadá responsável pela extração dos artigos em alemão). Em especial Gordon Guyatt, responsável pela revisão do artigo e a professora Cristiane de Cássia Bergamaschi sempre pronta a me auxiliar, pela dedicação e gentileza.

Ao corpo docente do curso de mestrado em Ciências farmacêuticas da Uniso, pelos ensinamentos e dedicação.

O futuro pertence àqueles que acreditam
na beleza de seus sonhos.

(Eleanor Roosevelt)

RESUMO

No Brasil, os medicamentos fitoterápicos são usualmente recomendados como tratamento de primeira escolha para doenças respiratórias. No entanto, existem incertezas sobre a efetividade deste tipo de tratamento. Esta revisão sistemática teve por objetivo avaliar quatorze plantas medicinais registradas na Anvisa, no tratamento de doenças trato respiratório superior e doenças brônquicas (*Ananas comosus* L. Merrill, *Echinacea purpurea* Moench, *Eucalyptus globules* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Hedera helix* L., *Malva sylvestris* L., *Mentha spp** (*M. piperita* ou *M. villosa*), *Mikania spp** (*M. glomerata* or *M. laevigata*), *Pelargonium sidoides* D.C., *Petasites hybridus* L., *Pimpinella anisum* L., *Polygala senega* L., *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes, *Sambucus nigra* L.). Foram incluídos estudos randomizados em pacientes adultos ou pediátricos com tal doença tratada por qualquer forma farmacêutica da planta medicinal em comparação com placebo, nenhum tratamento, ou uma terapia alternativa. A busca por estudos elegíveis foi realizada por meio de bases eletrônicas (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) que contém Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialized Register; MEDLINE; EMBASE; CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); Web of Science; Health Star (via OVID); AMED, the database of the Cochrane Complementary Medicine Field, LILACS; CAB abstracts, clinical trial.gov, WHO Trial Register e Banco de Teses brasileiro (CAPES)), foi realizada a análise de dados com verificação cruzada dos mesmos. A busca resultou em 199 artigos potencialmente elegíveis. Após revisão do artigo completo, os revisores por consenso decidiram incluir 16 artigos. A revisão envolveu 4.220 pacientes com doenças respiratórias, tratados com *E.purpurea* e *P.sidoides*. Para os resultados obtidos dos estudos incluídos (n=9) da planta medicinal *E.purpurea*, não houve padronização na forma de avaliação dos desfechos. No entanto, oitos estudos (n=9) apontaram benefícios para os sintomas globais no tratamento do trato respiratório e doenças brônquicas. Três dos quatro estudos que avaliaram o desfecho tosse, indicaram benefícios, quanto a gravidade e dias com sintomas. A planta *P.sidoides*, apresentou evidências bastante promissoras, os sete estudos avaliaram a redução da severidade dos sintomas, todos apresentaram superioridade no grupo tratamento. Dois estudos confirmaram a relação dose-dependente da intervenção. Não houve em nenhum estudo, avaliação para o desfecho tosse. Ambas as plantas apresentaram efeitos adversos relatados, principalmente ligados a sintomas do sistema gastrointestinal considerados não grave. Para as outras doze plantas, pode-se afirmar que não existe evidência suficiente para as condições clínicas que esta revisão atende. Destaca-se, que dessas, duas plantas (*M.glomerata* e *M.piperita*) são financiadas pelo Ministério da saúde e distribuídas gratuitamente no SUS. Tendo em vista importantes discrepâncias entre a realidade da prática clínica e a abrangência deste estudo, sugere-se uma revisão dos registros e financiamento desses fitoterápicos nos respectivos órgãos responsáveis.

Palavras-chave: Doença no trato respiratório. Tosse. Revisão sistemática. Plantas medicinais brasileiras.

ABSTRACT

In Brazil, herbal medicines are usually recommended as first choice treatment for respiratory diseases. However, there is uncertainty about the effectiveness of such treatment. This systematic review aimed to evaluate fourteen medicinal plants registered at Anvisa for the treatment of upper respiratory tract diseases and bronchial diseases (*Ananas comosus* L. Merrill, *Echinacea purpurea* Moench, *Eucalyptus globules* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Hedera helix* L., *Malva sylvestris* L., *Mentha spp* * (*M. piperita* and *M. villosa*), *Mikania spp** (*M. glomerata* or *M. laevigata*), *Pelargonium sidoides* D.C., *Petasites hybridus* L., *Pimpinella anisum* L., *Polygala senega* L., *Psychotria ipecacuanha* (Brot.)Stokes, *Sambucus nigra* L.). Randomized studies in adult or pediatric patients with this disorder treated by any drug form of the medicinal plant in comparison with placebo, no treatment, or alternative therapy were included. The search for eligible studies was performed using electronic databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) que contém Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialized Register; MEDLINE; EMBASE; CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); Web of Science; Health Star (via OVID); AMED, the database of the Cochrane Complementary Medicine Field, LILACS; CAB abstracts, clinical trial.gov, WHO Trial Register e Theses Database Brazilian (CAPES)) data analysis was performed with cross check the same. The search resulted in 199 potentially eligible articles. After review of the full article, reviewers by consensus decided to include 16 articles. The review involved 4,220 patients with respiratory diseases treated with *E.purpurea* and *P.sidoides*. For the results of the included studies (n = 9) of the medicinal plant *E.purpurea*, there was no standardization in the evaluation of outcomes. However, eight trials (n = 9) showed benefit for the overall symptoms in the treatment of the respiratory tract and bronchial diseases. Three of the four studies that evaluated the cough outcome indicated benefits, as gravity and days with symptoms. The *P.sidoides* plant, showed very promising evidence, the seven studies evaluated the reduction in severity of symptoms, and all showed superiority in the treatment group. Two studies confirmed the dose-dependent relationship intervention. There were no in any study, evaluation for cough outcome. Both of the plants had reported adverse effects, especially related to the gastrointestinal system symptoms not considered serious. For twelve other plants, it can affirm that there is not enough clinical conditions that this revision meets evidence. It is noteworthy that these two plants (*M.glomerata* and *M.piperita*) are financed by the Ministry of Health and distributed free at SUS. In view on important discrepancies between the reality of clinical practice and the extent of this study, it is suggested that a review of records and funding of these herbal drugs in their agencies responsible.

Keywords: Disease of the respiratory tract. Cough. Systematic review. Brazilian medicinal plants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS.....	26
Tabela 1- Descritores de plantas para a utilização na estratégia de busca.....	45
Figura 1- Fluxograma: pesquisa bibliográfica e seleção estudo.....	49
Tabela 2 - Características dos estudos envolvendo pacientes com doenças respiratórias tratados com medicamentos fitoterápicos contendo as plantas medicinais.....	51
Tabela 3 - Características dos Ensaios clínicos controlados e randomizados envolvendo pacientes com doenças respiratórias tratados com medicamentos fitoterápicos contendo as plantas medicinais.....	52
Tabela 4 - Risco de viés de estudos controlados e randomizados.....	56
Tabela 5 - Caracterização do tratamento utilizando planta medicinal nos estudos randomizados.....	58
Tabela 6 - Dados de desfechos baseado na gravidade dos sintomas globais após o tratamento com medicamentos fitoterápico.....	62
Tabela 7 - Dados de desfechos baseados na redução de sintomas (severidade dos sintomas) após o tratamento com medicamentos fitoterápico.....	63
Tabela 8 – Dados de desfecho apresentados em dias com sintomas, durante o tratamento com medicamentos fitoterápico.....	64
Tabela 9 - Proporção de pacientes que apresentavam sintomas durante o tratamento com medicamentos fitoterápicos (dados de incidência)	65
Tabela 10 - Proporção de pacientes (%) com algum efeito adverso (EA) após tratamento com medicamentos fitoterápicos.....	68
Tabela 11 – Número de eventos de efeito adverso (EA) após tratamento com medicamentos fitoterápicos.....	69
Tabela 12 - Proporção de pacientes ou eventos com efeitos adversos (EA) específicos (parte I)	70

Tabela 13 - Proporção de pacientes ou eventos com efeitos adversos (EA) específicos (parte II)	71
Tabela 14 - Sumário dos estudos quanto a efetividade e segurança das plantas medicinais para o tratamento de doenças respiratórias.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Agência nacional de vigilância sanitária (Anvisa)

Código Internacional de Doenças (CID-10)

Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Doenças Respiratórias Agudas (DRA)

Efeito Adverso (EA)

Ensaio Clínicos Randomizados (ECR)

Infecções Respiratórias Agudas (IRA)

Medicina Complementar e Alternativa (MCA)

Medicina tradicional/ Medicina complementar (MT/MCA)

Ministério da Saúde (MS),

Organização Mundial de Saúde (OMS)

Política nacional de práticas integrativas e complementares (PNPIC)

Relação nacional de medicamentos essenciais (Rename)

Relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS (Rensisus)

Sistema Único de Saúde (SUS)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Doença respiratória é comum e importante	16
2.2	O uso de medicamentos não fitoterápicos no tratamento de DRA	18
2.3	Medicamentos fitoterápicos representam uma alternativa para o tratamento de DRA	20
2.4	A história da fitoterapia no Brasil	22
2.5	Etnofarmacologia e evidências sobre as plantas medicinais selecionadas	29
2.5.1	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr	29
2.5.2	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	30
2.5.3	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	30
2.5.4	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	31
2.5.5	<i>Hedera helix</i> L.	31
2.5.6	<i>Malva sylvestris</i> L.	32
2.5.7	<i>Mentha</i> spp (<i>Mentha</i> x <i>piperita</i> L., <i>Mentha</i> x <i>villosa</i> Huds)	32
2.5.8	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. ou <i>Mikania laevigata</i> Sch.Bip. ex Baker	33
2.5.9	<i>Pelargonium sidoides</i> DC.	34
2.5.10	<i>Petasites hybridus</i> (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb	35
2.5.11	<i>Pimpinella anisum</i> L.	35
2.5.12	<i>Polygala senega</i> L.	36
2.5.13	<i>Psychotria ipecacuanha</i> (Brot.) Stokes ou <i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich.	37
2.5.14	<i>Sambucus nigra</i> L.	37
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo geral	39
3.2	Objetivos específicos	39
4	MÉTODO	40
4.1	Protocolo e registro	40
4.2	Critérios de elegibilidade	40
4.2.1	Critérios de Inclusão	40
4.2.2	Medidas de desfecho	41
4.2.3	Tipo de estudo	41
4.3	Método de pesquisa	42
4.3.1	Outros recursos	42
4.3.2	Estratégia de busca	43
4.3.3	Determinação de elegibilidade	46
4.4	Extração de dados	46

4.5 Risco de viés	46
5 RESULTADOS	48
5.1 Descrição dos estudos	50
5.1.1 Características dos estudos incluídos e pacientes.....	50
5.2 Risco de viés	53
5.2.1 Randomização e alocação.....	53
5.2.2 Cegamento.....	53
5.2.3 Desfechos.....	54
5.2.4 Outras fontes potenciais de viés	55
5.3 Características do tratamento	57
5.4 Avaliação de desfechos	59
5.4.1 Sintomas globais.....	59
5.4.2 Tosse.....	60
5.5 Avaliação de efeitos adversos (EA)	66
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS	76
Artigos Incluídos.....	89
APÊNDICE A - Fluxograma: <i>Ananas comosus</i>	91
APÊNDICE B - Fluxograma: <i>Echinacea purpurea</i> Moench.....	92
APÊNDICE C - Fluxograma: <i>Eucalyptus globules</i>	93
APÊNDICE D - Fluxograma: <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	94
APÊNDICE E - Fluxograma: <i>Hedera helix</i> L.....	95
APÊNDICE F - Fluxograma: <i>Malva sylvestris</i> L.....	96
APÊNDICE G - Fluxograma: <i>Mentha spp*</i> (<i>M. piperita</i> or <i>M. villosa</i>).....	97
APÊNDICE H - Fluxograma: <i>Mikania spp*</i> (<i>M. glomerata</i> or <i>M. laevigata</i>).....	98
APÊNDICE I - Fluxograma: <i>Pelargonium sidoides</i> D.C.	99
APÊNDICE J - Fluxograma: <i>Petasites hybridus</i> L.....	100
APÊNDICE K - Fluxograma: <i>Pimpinella anisum</i>	101
APÊNDICE L - Fluxograma: <i>Polygala senega</i> L.....	102
APÊNDICE M - Fluxograma: <i>Psychotria ipecacuanha</i> (Brot.) Stokes.....	103
APÊNDICE N - Fluxograma: <i>Sambucus nigra</i> L.....	104
APÊNDICE O - Sumário dos estudos quanto a efetividade e segurança das plantas medicinais no tratamento de doenças respiratórias.....	105
ANEXO A - Brazilian medicinal plants to treat upper respiratory tract and bronchial illness: systematic review and meta-analyses- Study Protocol.....	113

1. INTRODUÇÃO

O interesse pela chamada Medicina Complementar e Alternativa (MCA) tem aumentado durante as últimas duas décadas, principalmente em países de alta renda (EISENBERG et al., 1998). Nos Estados Unidos, cerca de 38 por cento dos adultos e 12 por cento das crianças estão usando alguma forma de MCA (GUERRA; NODARI, 2003 apud SIMOES et al., 2003). No Brasil, do total da renda sob as vendas de medicamentos da indústria farmacêutica, no período de 1996 até o presente, 25% foram de preparações derivadas de plantas. A decisão do governo de incluir plantas medicinais na lista de medicamentos subsidiados no Sistema Único de Saúde (SUS) pode ter contribuído para um aumento nos gastos com fitoterápicos no Brasil, 12% em 2012 em relação a 2011, totalizando 1,147 bilhões de dólares (VALE; SOUZA, 2013).

O processo de aprovação para registrar medicamentos fitoterápicos, varia entre países, assim como a forma de analisar as evidências de efetividade. Em alguns países, incluindo o Brasil, o registro é realizado apenas considerando dados de tradição de uso popular (BRASIL, 2008b, 2014). Em outros como Austrália, Canadá e Alemanha, o rigor das agências de farmacovigilância para licenciar um produto fitoterápico é muito mais controlado e rigoroso (WHO, 1997, 2005; BRIGGS, 2002). Em muitos países, os medicamentos fitoterápicos são isentos de prescrição, ou seja, possuem venda livre. Esses medicamentos normalmente não são recomendados para condições médicas graves, são tratamentos adjuvantes e de uso a curto prazo em condições clínicas não sérias (HARRINGTON; SHEPHERD, 2002; COHEN; PAQUETTE; CAIRNS, 2005). O Brasil é o único país no mundo que fornece o apoio público financiando medicamentos à base de plantas aprovadas apenas com base na tradicionalidade. Existe, hoje, no Brasil 12 plantas medicinais, na forma de medicamento fitoterápicos, financiadas pelo governo (BRASIL, 2013). Dessas, duas (*M. glomerata* e *M. piperita*) possuem registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para o tratamento de doenças respiratórias, como mucolítico ou expectorante (BRASIL, 2008b).

As Doenças Respiratórias Agudas (DRA) abrangem amplo espectro de eventos mórbidos de diferentes etiologias e de distintas gravidades que comprometem o trato respiratório. Suas principais manifestações clínicas são tosse, dificuldade respiratória, dor de garganta, corrimento nasal e dor de ouvido. Os sintomas do resfriado comum

incluem ainda congestão nasal, espirros e sentido enfraquecido do paladar (augesia) e do olfato. As DRA podem ser doenças infecciosas (resfriado comum e pneumonias, por exemplo) ou não infecciosas (como rinite alérgica e asma), cuja origem nem sempre é possível distinguir (GRAHAM, 1990; BRASIL, 1997).

Várias preparações para a tosse estão disponíveis como medicamento isento de prescrição, uma revisão da Cochrane, que aborda como tema o uso desses medicamentos, sugere que não há provas conclusivas sobre a eficácia do tratamento (SMITH; SCROEDER; FAHEY, 2012). Nas crianças, o uso de medicamentos de venda livre pode ser associado com eventos adversos graves, como morte, alteração da consciência e arritmias (GUNN et al., 2001; KUEHN, 2008; MALLET et al., 2011)

Tanto a pesquisa limitada sobre possíveis mecanismos de ação e o uso generalizado com muitos testemunhos para o sucesso, sugerem que o tratamento com medicamentos à base de plantas medicinais pode ter grande potencial no tratamento de doenças respiratórias. A efetividade, no entanto, precisa ser revisada sistematicamente e avaliada criticamente, para assegurar a prática atual e futura investigação direta.

Uma busca no banco de dados da Anvisa revelou 14 espécies de plantas medicinais aprovadas para o tratamento de doenças respiratórias. Destas plantas, duas estão sendo financiadas para o uso no SUS. Não há revisões sistemáticas disponíveis abordando os benefícios e malefícios da medicação à base de plantas aprovadas pela Anvisa para DRA. A identificação dos medicamentos ineficazes para o tratamento de DRA poderia reduzir os custos do governo além de reduzir os riscos por eventos adversos em pacientes.

Assim, esta revisão sistemática tem por objetivo avaliar a efetividade e segurança de 14 plantas medicinais brasileiras atualmente aprovadas para tratamento de doenças respiratórias agudas no trato respiratório superior e doenças brônquicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença respiratória é comum e importante

Doenças respiratórias agudas são mundialmente reconhecidas como sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todas as idades, particularmente em crianças e idosos (COCBURN; ASSAD, 1973; ARROLL, 2006). Nos países desenvolvidos assim como nos em desenvolvimento, a morbidade das DRA é semelhante, entretanto, nos países em desenvolvimento a mortalidade é superior, alcançando até trinta vezes mais (WHO, 1984; FONSECA; GRISI, 2003). A alta taxa de morbidade faz das DRA, especificamente Infecções Respiratórias Agudas (IRA), a principal causa de utilização dos serviços de saúde, representando em todo o mundo 20 a 40% das consultas em serviços de pediatria e 12 a 35% das internações hospitalares. Em zona urbana, estima-se que cada criança apresente de 5 a 8 episódios de IRA/ano nos primeiros cinco anos de vida e, em áreas rurais, de 1 a 4 episódios de IRA/ano (PAIVA, 1990; BRASIL, 2003; SHIELDS et al., 2008; RAMANUJA; KELKAR, 2010).

Infecções agudas no trato respiratório superior, incluindo resfriado, são as razões mais comuns pelas quais as pessoas buscam assistência médica nos Estados Unidos (CHERRY; BURT; WOODWELL, 2003; GOLDMAN, 2011). Pelo menos um bilhão de resfriados ocorrem por ano, com uma frequência de dois a seis episódios de resfriados por pessoa (GWALTNEY, 2002).

Doenças respiratória agudas provocam quadros clínicos graves, também em adultos, as internações e óbitos são frequentes entre os maiores de 60 anos (FUSCH et al., 1996). Os adultos apresentam de 1 a 3 episódios por ano, o que provoca grande absenteísmo no trabalho e prejuízos econômicos individuais para as empresas e para a nação (SCHECHTER; MARANGONI, 1998)

A classificação das doenças respiratórias é complexa e comporta várias alternativas. Um aspecto importante a ser considerado é a localização anatômica da doença, quando restrita ao trato respiratório superior ($\frac{3}{4}$ acima da epiglote) a doença respiratória é denominada alta; quando alcança brônquios e/ou alvéolos pulmonares (produz roncos, estertores ou sibilos à ausculta pulmonar) a doença respiratória é denominada baixa. Doenças respiratórias altas têm, em geral, curso benigno e são

autolimitadas. Doenças respiratórias baixas tendem a se estender por períodos maiores de tempo e, se não tratadas convenientemente, podem colocar em risco a vida dos pacientes, principalmente crianças (GRAHAM, 1990; WHO, 1992).

As DRA abrangem amplo espectro de eventos mórbidos de diferentes etiologias e gravidades que comprometem o trato respiratório. Suas principais manifestações clínicas são tosse, dificuldade respiratória, dor de garganta, corrimento nasal e dor de ouvido. Os sintomas do resfriado comum incluem ainda, congestão nasal, espirros e sentido enfraquecido do paladar (augesia) e do olfato. As DRA podem ser doenças infecciosas (resfriado comum e pneumonias, por exemplo) ou não infecciosas (como rinite alérgica e asma), cuja origem nem sempre é possível distinguir (GRAHAM, 1990; BRASIL, 1997).

Nas doenças respiratórias infecciosas os sintomas iniciam-se nos três primeiros dias, podendo além dos sintomas acima, desenvolver também febre. Os sintomas geralmente diminuem dentro de sete a 10 dias, mas alguns duram mais tempo, especialmente em crianças, idosos e pessoas com saúde debilitada (ALA, 2013). O sintoma mais relatado por clínicos gerais como sendo o mais comum da infecção do trato respiratório é a tosse (BRITT et al., 2002; CHERRY; BURT; WOODWELL, 2003).

A tosse caracteriza-se por constituir um mecanismo importante de defesa na remoção de secreções excessivas e de corpos estranhos das vias aéreas. O mecanismo da tosse envolve um arco reflexo complexo a partir do estímulo de irritação em receptores distribuídos pelas vias aéreas e em localização extratorácica. Os estímulos podem ser por mecanismos químicos (gases), mecânicos (secreções), térmicos e inflamatórios. Quadros infecciosos, virais ou bacterianos, também aparecem como desencadeantes. Neste mecanismo é frequente a associação com a produção de secreção (escarro) (SBPT, 1998; PRATTER, 2006).

A tosse pode ser caracterizada com base no período de tempo, aguda (menos que 3 semanas de duração), tosse aguda prolongada (três a oito semanas de duração) ou crônica (mais que oito semanas de duração). Quando aguda, mais frequentemente se deve ao resfriado comum, já a tosse crônica muitas vezes se deve a mais de uma condição (WILSON, 2002; CHANG; GLOMB, 2006; HAY; MITRA et al., 2011).

Em adultos, considera-se o resfriado comum como a principal causa da tosse aguda, embora não haja nenhum estudo prospectivo que confirme o fato (PRATTER, 2006). O diagnóstico é altamente sugestivo em pacientes com doenças das vias

aéreas superiores caracterizada predominantemente por tosse, na etiologia estão envolvidos mais de 200 vírus, em especial rinovírus, parainfluenza, adenovírus e enterovírus (SBPT, 1998)

Nas crianças a tosse aguda geralmente é devido a uma infecção viral do trato respiratório superior, como um simples resfriado com bronquite ou laringotraqueobronquite. A tosse neste caso, é manifestada predominantemente com duração inferior a três semanas, com ou sem expectoração, que pode ou não ser purulenta. Menos frequente, mas ainda comum, os patógenos podem envolver o sistema do trato respiratório inferior, causando bronquiolite, coqueluche ou pneumonia. Em crianças em idade escolar, infecção no trato respiratório superior sintomático associada a tosse, geralmente ocorre cerca de sete a 10 vezes por ano (PRATTER, 2006).

As possíveis etiologias para a tosse aguda, segundo a II Diretrizes brasileiras no manejo da tosse crônica (2006), são infecções virais das vias aéreas superiores, em especial o resfriado comum, e das vias aéreas inferiores, com destaque traqueobronquites agudas. Outras causas importantes são sinusites agudas, rinites, laringites, tonsolites, bronquites, bronquiolites, exposição a alérgenos irritantes, exacerbações de doenças crônicas, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e rinossinusites. Além dessas entidades com baixo risco de complicações, outras doenças potencialmente graves como pneumonias, edema pulmonar por insuficiência ventricular esquerda, embolia pulmonar e exacerbações graves de asma e DPOC podem manifestar a tosse aguda.

2.2 O uso de medicamentos não fitoterápicos para tratar a infecção respiratória

Em todo o mundo, o desejo de reduzir o sintoma de tosse, ocasionados por DRA, é refletido em bilhões de dólares gastos em medicamentos isento de prescrição médica, principalmente para tosse e para resfriados (GOLDMAN, 2011). As preparações são geralmente uma combinação de vários medicamentos, incluindo antitussígenos, expectorantes, antibióticos, anti-histamínicos, descongestionantes e antipiréticos (SMITH; SCHROEDER; FAHEY, 2012).

Para o tratamento de resfriado comum, os anti-histamínicos de primeira geração associados a descongestionantes de longa duração são os medicamentos

mais eficazes para o tratamento (PRATTER, 2006). Antitussígenos periféricos, expectorantes e mucolíticos têm pouco valor no tratamento da tosse aguda. Os antibióticos não devem ser usados de rotina, pela grande dificuldade de diferenciação entre resfriado e sinusite bacteriana, e desta complicar o resfriado como ocorre em 1% a 5% dos casos (SCHROEDER; FAHEY, 2004).

Quanto a bronquite, não existe medicação eficiente para a tosse da bronquite aguda. Os antitussígenos têm pequeno efeito e os mucolíticos não são indicados. Broncodilatadores podem ser úteis se houver indícios clínicos ou funcionais de obstrução do fluxo aéreo. Estão indicados os antibióticos macrolídeos em situações especiais como epidemias por atípicos e/ou quadro clínico sugestivo de coqueluche, contato com infectados, tosse emetizante e guincho, com duração de sintomas inferior a duas semanas (BOLSER, 2006).

Revisões sistemáticas atuais que abordam o uso de medicamentos para tosse e para resfriados mostraram provas insuficientes para decidir se os medicamentos isentos de prescrição médica para a tosse são benéficos (SMITH; SCHROEDER; FAHEY, 2012). Estudos tem sugerido que o zinco pode inibir o crescimento viral (SUARA; JUNIOR, 2004). Como tal, o tratamento de tosse e resfriado foi testado com zinco em diversos estudos (GOLDMAN, 2011), enquanto alguns deles mostraram benefícios, especialmente se usados dentro de 24 h após o início dos sintomas do resfriado comum (HULISZ, 2004), outros não demonstraram o mesmo efeito (CARUSO; PROBER; JUNIOR, 2007). Baseados nos estudos existentes até o momento, o uso de zinco em crianças com tosse e resfriado não é recomendado (GOLDMAN, 2011). Quanto ao uso de vitamina C, as evidências disponíveis não são favoráveis no tratamento do resfriado comum (DOUGLAS et al., 2004). Da mesma forma, não há provas suficientes para apoiar o tratamento de infecções do trato respiratório superior com antibióticos, além de evidências relacionadas a um aumento dos efeitos adversos associados com o uso de antibióticos em pacientes adultos (ARROLL, 2005).

Os anti-histamínicos em monoterapia, em crianças, bem como em adultos, não aliviam a congestão nasal, rinorréia e espirros, ou produzem melhora subjetiva do resfriado comum (DE SUTTER; LEMIENGRE; CAMPBELL, 2009). A primeira geração de anti-histamínicos demonstrou que podem causar mais efeitos colaterais do que o placebo, em particular, o aumento da sedação em pacientes com resfriado. A

combinação de anti-histamínicos com descongestionantes não demonstrou efetividade em crianças pequenas. Já, em jovens e adultos a maior parte dos ensaios mostram um efeito benéfico sobre a recuperação geral, sobretudo sobre os sintomas nasais (DE SUTTER et al., 2012).

Até o momento, não existem medicamentos antivirais licenciados e efetivos para o resfriado comum. Os medicamentos mucolíticos disponíveis para tratar infecção aguda no trato respiratório superior e inferior, os derivados de cisteína (acetilcisteína e carbocisteína) são os mais comumente prescritos em muitos países da Europa (SEN et al., 2011; CANO GARCINUNO et al., 2013), África (MOURDI et al., 2010) e no Brasil (BRICKS; LEONE, 1996) demonstram ser seguro em crianças com mais de dois anos, no entanto, possuem uma efetividade limitada.

2.3 Medicamentos fitoterápicos representam uma alternativa para o tratamento de doenças respiratórias

O Ministério da Saúde (MS) define como fitoterapia, uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. Os sinônimos para plantas medicinais incluem: remédios fitoterápicos, medicamentos à base de plantas, produtos à base de plantas, preparações à base de plantas, ervas medicinais e produtos fitofarmacêuticos. Pacientes e médicos podem não estar cientes de que produtos com o mesmo rótulo diferem sensivelmente em sua composição, principalmente devido ao uso de material vegetal, métodos de extração e a adição de outros componentes (BRASIL, 2006).

Em países de alta renda, houve um aumento do interesse público no uso de uma ampla gama de terapias que se encontram fora da corrente principal da prática médica ocidental (EISENBERG et al., 1998; VICKERS, 2000). A medicina complementar e alternativa tem crescido rapidamente ao longo das duas últimas décadas (EISENBERG et al., 1998). A *Cochrane Collaboration* define MCA como um domínio amplo de recursos de cura, que englobam todos os sistemas de saúde, modalidades e práticas, suas teorias e crenças que a acompanham, e ainda, uma abordagem não-dominante para a medicina em uma determinada cultura e época histórica.

Nos Estados Unidos, cerca de 38 por cento dos adultos (quatro em cada 10) e 12 por cento das crianças (um em nove) se tratam com Medicina complementar e alternativa. No Brasil, estima-se que 25% dos US\$8 bilhões de faturamento da indústria farmacêutica, registrado em 1996, advêm de medicamentos derivados de plantas, considera-se ainda que as vendas neste setor crescem 10% ao ano (KNAPP, 2001). Estados Unidos e Alemanha estão entre os maiores consumidores de produtos naturais brasileiros. Entre 1994 e 1998, foram exportados, respectivamente, 1.521 e 1.466 toneladas de plantas que seguem para esses países sob o rótulo de "material vegetal do Brasil", de acordo com o Instituto brasileiro do meio ambiente e dos recursos naturais renováveis (REUTERS, 2012).

O uso de fitoterápicos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou com fins de diagnóstico passou a ser oficialmente reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1978. Considerando-se as plantas medicinais importantes instrumentos da assistência farmacêutica, vários comunicados e resoluções da OMS expressam sua posição a respeito da valorização do uso desses medicamentos no âmbito sanitário. Sabe-se que 80% da população mundial depende das práticas tradicionais no que se refere à atenção primária à saúde e, 85% dessa parcela utiliza plantas ou preparações a base de vegetais (ALONSO, 1988).

Plantas medicinais têm sido amplamente utilizadas nos casos de tosse. Os antitussígenos de maneira geral, atuam na área do sistema nervoso central responsável pela tosse ou periféricamente sobre receptores da tosse nas vias respiratórias. O suposto efeito antitussígeno de muitas plantas pode resultar do alto teor de mucilagem, que exerce uma atividade protetora e emoliente (BYLKA et al., 2012).

Plantas com propriedades expectorantes que contêm saponinas podem reduzir a tensão superficial das secreções, facilitando a sua separação a partir das membranas mucosas, o que induz a estimulação de reflexo, levando a um aumento da secreção das glândulas brônquicas. O óleo volátil das plantas com propriedades expectorantes por sua vez, exerce um efeito estimulador direto sobre as glândulas brônquicas por meio de irritação local. Também podem possuir atividade antibacteriana. As plantas medicinais que contêm óleo volátil podem ser usadas em casos de constipações e gripes. Óleos voláteis também podem ser ingredientes de

xaropes e de líquidos, bem como de fitoterápicos tópicos, na forma de ungentos, pomadas e inalações (WIDDICOMBE; ERNEST, 2009).

Tanto a pesquisa limitada sobre possíveis mecanismos de ação e o uso generalizado com muitos testemunhos para o sucesso, sugerem que o tratamento com medicamentos à base de plantas medicinais podem ter grande potencial no tratamento de doenças respiratórias. A efetividade, no entanto, precisa ser revisada sistematicamente e avaliada criticamente, para assegurar a prática atual e futura investigação direta.

2.4 A história da fitoterapia no Brasil

O Brasil é considerado internacionalmente por ter uma das biodiversidades mais ricas do planeta, abrigando 60 mil espécies de plantas catalogadas de um total estimado entre 350 e 550.000 (GUERRA; NODARI, 2003 apud SIMOES, 2003), em torno de 15 a 20% do total mundial, com destaque para as plantas superiores, nas quais detém aproximadamente 24% da biodiversidade (BRASIL, 2001).

O início do uso das plantas medicinais no Brasil, possivelmente começou com seus primeiros habitantes, os “paleoníndios” amazônicos, de onde derivaram algumas das tribos indígenas brasileiras. Porém pouco se conhece sobre essa época, já que os achados históricos sobre os indígenas brasileiros e sua cultura só vieram à tona por volta de 1560, quando o Padre Anchieta (1533-1597) reportou ao Superior Geral da Companhia de Jesus, a diversidade de plantas com fins alimentícios e curativos, como a hortelã-pimenta (GURGEL, 2004).

O Brasil ainda apresenta influências da cultura africana, indígena e europeia na utilização de plantas e no tratamento de doenças (MARTINS et al., 2000). A contribuição dos escravos africanos com a tradição do uso de plantas medicinais, em nosso país, se deu por meio das plantas que trouxeram consigo, utilizadas em rituais religiosos e também por suas propriedades farmacológicas, empiricamente descobertas. Os primeiros europeus que chegaram ao Brasil depararam-se com estes conhecimentos, também tiveram contato com os índios, além da necessidade de viver com o que a natureza tinha a oferecer, diante desses fatos a nova população ampliou seu contato com a flora medicinal brasileira e a utilizou para satisfazer suas necessidades alimentares e medicamentosas. Assim, o país passou a utilizar as

plantas medicinais para a cura de inúmeras doenças, sendo esta prática comum e transmitida ao longo dos tempos (LORENZI; MATOS, 2002).

Com a consolidação da industrialização, as pessoas foram atraídas pela cura rápida e facilitada dos medicamentos sintéticos, que passaram a ser a principal referência de tratamento para a sociedade, a partir do século XX. Neste momento o tratamento convencional através de plantas medicinais passa a ficar em segundo plano, e o país deixa de ser um fornecedor de conhecimento prático e passa a ser importador de medicamentos sintéticos (ELDIN; DUNFORD, 2001).

A partir da segunda metade dos anos 70 e década de 80, tem-se verificado o crescimento das "medicinas alternativas" e, entre elas, a fitoterapia. No final da década de 70, a OMS criou o Programa de medicina tradicional, objetivando a formulação de políticas na área. Desde então, em vários comunicados e resoluções, a OMS expressa o seu compromisso em incentivar os Estados-membros a formularem e implementarem políticas públicas para uso racional e integrado da MT/MCA (Medicina Tradicional/ Medicina Complementar) nos sistemas nacionais de atenção à saúde, bem como para o desenvolvimento de estudos científicos para melhor conhecimento de sua segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 2005a).

A partir da década de 80 no Brasil, diversos documentos foram elaborados, enfatizando a introdução de plantas medicinais e fitoterápicos na atenção básica do sistema público, entre os quais se destacam, a Resolução Ciplan nº 8/88 (BRASIL, 1988), que regulamenta a implantação da fitoterapia nos serviços de saúde e cria procedimentos e rotinas relativas a sua prática nas unidades assistenciais médicas, e o Relatório da 10ª Conferência Nacional de Saúde, que descreve no item 351.10,

O Ministério da Saúde deve incentivar a fitoterapia na assistência farmacêutica pública e elaborar normas para sua utilização, amplamente discutidas com os trabalhadores em saúde e especialistas, nas cidades onde existir maior participação popular, com gestores mais empenhados com a questão da cidadania e dos movimentos populares (BRASIL, 1996).

Em 1998 a Portaria nº. 3916/98 aprova a Política nacional de medicamentos, a qual estabelece, "[...] deverá ser continuado e expandido o apoio às pesquisas que visem ao aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna nacionais, enfatizando a certificação de suas propriedades medicamentosas" (BRASIL, 1998, 2006).

O Relatório da 12ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 2003, também aponta a necessidade de investir na pesquisa e desenvolvimento de tecnologia para produção de medicamentos homeopáticos e da flora brasileira, favorecendo a produção nacional e a implantação de programas para uso de medicamentos fitoterápicos nos serviços de saúde, de acordo com as recomendações da 1ª Conferência nacional de medicamentos e assistência farmacêutica (BRASIL, 2003).

A Resolução nº 338 de 2004, artigo 2º complementa a Política nacional de assistência farmacêutica, no sentido de englobar os seguintes eixos estratégicos,

[...] definição e pactuação de ações intersetoriais que visem à utilização das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde, com respeito aos conhecimentos tradicionais incorporados, com embasamento científico, com adoção de políticas de geração de emprego e renda, com qualificação e fixação de produtores, envolvimento dos trabalhadores em saúde no processo de incorporação desta opção terapêutica e baseado no incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no País (BRASIL, 2004a).

Ainda em 2004 é aprovada 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, 2004b).

Existem ainda resoluções específicas no que diz respeito a fitoterapia, como: RE 88/2004, que contempla a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos; RE 89/2004, que contempla a Lista de registro simplificado de medicamentos fitoterápicos no Brasil; RE 90/2004, contendo o Guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos e RE 91/2004, que trata do Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos (BRASIL, 2004c, 2004d, 2004e, 2004f).

Em 2006 foi criada a Política nacional de práticas integrativas e complementares (PNPIC), no SUS, foi iniciada a partir das recomendações feitas pelas diretrizes, por várias conferências nacionais de saúde e principalmente da OMS, o documento baseia-se em modelo de atenção humanizada e voltada para integralidade, com a finalidade de conhecer, apoiar, incorporar e realizar experiências

que já vêm sendo desenvolvidas na rede pública de alguns municípios e estados, entre as quais se destacam o uso de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2006b).

A Portaria Interministerial (2.960/2008) assinada pelo Ministério da Saúde (e outros nove ministérios) instituiu o Programa nacional de plantas medicinais e fitoterápicos com o objetivo de inserir plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia no SUS, com segurança, eficácia e qualidade, em consonância com as diretrizes da Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS (BRASIL, 2007b, 2008a).

A ampliação das opções terapêuticas ofertadas aos usuários do Sistema Único de Saúde, dá a garantia de acesso às plantas medicinais e fitoterápicos, nos diferentes níveis de complexidade do sistema, com ênfase na atenção básica, por meio de ações de prevenção de doenças e de promoção e recuperação da saúde, sendo esta uma importante estratégia, com vistas à melhoria da atenção à saúde da população e à inclusão social (BRASIL, 2007a).

Em 2008, o Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) reuniu técnicos da Anvisa e MS, profissionais de serviços e pesquisadores da área de plantas medicinais e fitoterápicos, vinculados à área da saúde, representando as diversas regiões brasileiras, com o objetivo de revisar a versão atual e elaborar nova Relação de plantas medicinais com potencial de uso no SUS. Neste mesmo ano foi elaborada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennisus). As espécies vegetais foram pré-selecionadas por regiões que referenciavam seu uso, por indicações de uso e de acordo com as categorias do Código Internacional de Doenças (CID-10). A parte inicial do trabalho foi realizada por técnicos da Anvisa e do MS, profissionais de serviços e pesquisadores da área de plantas medicinais e fitoterápicos, vinculados à área da saúde, representando as diversas regiões brasileiras. Constituída de espécies vegetais com potencial de avançar nas etapas da cadeia produtiva e de gerar produtos de interesse ao SUS. A partir desta pré-seleção foram excluídas espécies exóticas e as que constam da lista de espécies da flora brasileira ameaçadas de extinção, do Ministério do meio ambiente (IN nº. 6/2008). Fixando-se assim a Rennisus com 71 espécies (BRASIL, 2008b, 2008c) (Quadro 1).

1 <i>Achillea millefolium</i>	37 <i>Lippia sidoides</i>
2 <i>Allium sativum</i>	38 <i>Malva sylvestris</i>
3 <i>Aloe</i> spp* (<i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i>)	39 <i>Maytenus</i> spp* (<i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i>)
4 <i>Alpinia</i> spp* (<i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i>)	40 <i>Mentha pulegium</i>
5 <i>Anacardium occidentale</i>	41 <i>Mentha</i> spp* (<i>M. crispa</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>)
6 <i>Ananas comosus</i>	42 <i>Mikania</i> spp* (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)
7 <i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i>	43 <i>Momordica charantia</i>
8 <i>Arrabidaea chica</i>	44 <i>Morus</i> sp*
9 <i>Artemisia absinthium</i>	45 <i>Ocimum gratissimum</i>
10 <i>Baccharis trimera</i>	46 <i>Orbignya speciosa</i>
11 <i>Bauhinia</i> spp* (<i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i>)	47 <i>Passiflora</i> spp* (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)
12 <i>Bidens pilosa</i>	48 <i>Persea</i> spp* (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>)
13 <i>Calendula officinalis</i>	49 <i>Petroselinum sativum</i>
14 <i>Carapa guianensis</i>	50 <i>Phyllanthus</i> spp* (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i>)
15 <i>Casearia sylvestris</i>	51 <i>Plantago major</i>
16 <i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i>	52 <i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>
17 <i>Chenopodium ambrosioides</i>	53 <i>Polygonum</i> spp* (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)
18 <i>Copaifera</i> spp*	54 <i>Portulaca pilosa</i>
19 <i>Cordia</i> spp* (<i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenacea</i>)*	55 <i>Psidium guajava</i>
20 <i>Costus</i> spp* (<i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i>)	56 <i>Punica granatum</i>
21 <i>Croton</i> spp (<i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i>)	57 <i>Rhamnus purshiana</i>
22 <i>Curcuma longa</i>	58 <i>Ruta graveolens</i>
23 <i>Cynara scolymus</i>	59 <i>Salix alba</i>
24 <i>Dalbergia subcymosa</i>	60 <i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>
25 <i>Eleutherine plicata</i>	61 <i>Solanum paniculatum</i>
26 <i>Equisetum arvense</i>	62 <i>Solidago microglossa</i>
27 <i>Erythrina mulungu</i>	63 <i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
28 <i>Eucalyptus globulus</i>	64 <i>Syzygium</i> spp* (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>)
29 <i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliana</i> *	65 <i>Tabebuia avellanedeae</i>
30 <i>Foeniculum vulgare</i>	66 <i>Tagetes minuta</i>
31 <i>Glycine max</i>	67 <i>Trifolium pratense</i>
32 <i>Harpagophytum procumbens</i>	68 <i>Uncaria tomentosa</i>
33 <i>Jatropha gossypifolia</i>	69 <i>Vernonia condensata</i>
34 <i>Justicia pectoralis</i>	70 <i>Vernonia</i> spp* (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)
35 <i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum</i> *	71 <i>Zingiber officinale</i>
36 <i>Lamium album</i>	

Quadro 1: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.

Fonte: Renisus, Relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS, Ministério da Saúde.

Disponível em: <portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>. Acesso em: 06 mai. 2014

Em 2010 a Anvisa, através da Resolução nº. 10 de 2010, que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto ao órgão, regulamenta o uso de 22 plantas medicinais usadas pela tradição popular (BRASIL, 2010).

A Portaria GM/MS nº 3237, de 24 de dezembro de 2007 e a Portaria GM/MS nº 2.982/2009, aprovam as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde, como parte da Política nacional de assistência farmacêutica do SUS. O elenco de referência de medicamentos e insumos complementares (Relação nacional de medicamentos essenciais - Rename) para a assistência farmacêutica na atenção básica em saúde foi estabelecido e entre eles foram incluídos oito medicamentos fitoterápicos regulamentados pela Anvisa (presentes na RDC nº10/2010). São eles: *Maytenus ilicifolia* (Scharad.) Planch (Espinheira-santa), *Mikania glomerata* Spreng (Guaco), *Cynara scolymus* L. (Alcachofra), *Glycine max* (L.) Merr (Soja isoflavona), *Rhamnus purshiana* DC. (Cáscara-sagrada), *Uncaria tomentosa* (Willd ex. Roem.&Schult) (Unha-de-gato), *Harpagophyllum procumbens* DC. (Garra-do-diabo) e *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-da-praia) (BRASIL, 2007a, 2009).

Em 2013, ocorre uma atualização no elenco dos fitoterápicos na Rename, foram incluídas mais quatro plantas, sendo elas: *Aloe vera* (L.) Burm. f. (babosa), *Mentha x piperita* L. (hortelã), *Plantago ovata* Forssk. (plantago) e *Salix alba* L. (salgueiro) (BRASIL, 2013), que vem desde então, sendo financiadas e distribuídas pelo Ministério da Saúde nas redes públicas de saúde.

No Brasil, o principal órgão responsável pela regulamentação de plantas medicinais e seus derivados é a Anvisa, autarquia do Ministério da Saúde, que tem como papel proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso (BRASIL, 1999).

Esta mesma agência, em 2008, seleciona e inclui 36 espécies como Medicamentos fitoterápicos de registro simplificado (IN05). Estas espécies, a partir da normativa, poderiam ser registradas como medicamentos fitoterápicos, ficando isentas de provar através de ensaios clínicos a eficácia ou segurança de suas indicações clínicas; seu registro é realizado apenas considerando dados de tradição de uso popular (BRASIL, 2008b).

Uma busca de medicamentos fitoterápicos registrados para comercialização indicados para o tratamento de doenças respiratórias, foi realizada no banco de dados da Agência nacional de vigilância sanitária. A pesquisa resultou em 14 espécies atualmente registradas para esta indicação. Destas, seis espécies pertencem a Renisus, oito a IN05 (BRASIL, 2008b) e duas (*M.piperita* e *M.glomerata*) pertencem a Rename, sendo distribuídas gratuitamente nas redes básicas de saúde.

Este estudo pretende investigar a efetividade e segurança de plantas medicinais brasileiras comercializadas e indicadas para uso em doenças respiratórias, são elas:

- *Ananas comosus* (L.) Merr., Bromeliaceae;
- *Echinacea purpurea* (L.) Moench, Asteraceae;
- *Eucalyptus globulus* Labill., Myrtaceae;
- *Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae;
- *Hedera helix* L., Araliaceae;
- *Malva sylvestris* L., Malvaceae;
- *Mentha* spp (*Mentha x piperita* L., *Mentha x villosa* Huds., or other hybrids), Lamiaceae;
- *Mikania glomerata* Spreng.or *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker, Asteraceae;
- *Pelargonium sidoides* DC., Geraniaceae;
- *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb., Asteraceae;
- *Pimpinella anisum* L., Apiaceae;
- *Polygala senega* L., Polygalaceae;
- *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes or *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich., Rubiaceae;
- *Sambucus nigra* L., Adoxaceae.

2.5 Etnofarmacologia e evidências sobre as plantas medicinais selecionadas

2.5.1 *Ananas comosus* (L.) Merr.

Conhecida popularmente como abacaxi, foi encontrada por Colombo em 1493 na região de Guadalupe. Relatada por exploradores no século 17, a planta era utilizada na medicina popular, pelos habitantes indígenas da América Central e América do Sul (TAUSSIG; BATKINB, 1988).

Hoje o abacaxi é amplamente cultivado principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. Como um produto farmacêutico, a bromelaína ou bromelina, constituinte importante do abacaxi, tem sido estudada desde 1894. Segundo Doko et al. (1991), as aplicações da bromelina são numerosas, tendo grande uso na alimentação, medicina e indústria farmacêutica.

Da planta abacaxi bruta pode ser retirada, pelo menos, três proteases imunologicamente distintas: stem bromelaine, fruit bromelaine and ananin. As avaliações científicas estão sendo realizados para demonstrar a relevância clínica desses componentes (ROWAN; BUTTLE; BARRET; 1990).

Stem bromelina, enzima da família proteolítica sulfidrilo, é um derivado fitoterápico amplamente utilizado e de interesse clínico significativo (DAVE, et al., 2010). Muitos estudos demonstraram a capacidade da bromelaína para tratar doenças imuno-mediadas, incluindo a redução de trombogênese, hipertensão, agregação plaquetária, angina de peito, e trauma cirúrgico (MAURER et al., 2001). A bromelaína também ativa várias células imunitárias inatas, incluindo macrófagos, células dendríticas e as células natural killer, e esta ativação é independente de receptores de endotoxina (ENGWERDA et al., 2001; KARLSEN et al., 2001). Relatórios anteriores destacaram as propriedades pro-apoptóticas da bromelina em tumores de pele de rato e células de câncer de mama (BHUI et al., 2009).

2.5.2 *Echinacea purpurea* (L.) Moench.

O gênero botânico *Echinacea* é nativa da América do Norte, seus povos indígenas a usavam em preparações para o tratamento de resfriados e problemas

digestivos a condições sépticas e picadas de cobra (HOBBS, 1994; GRIMM; MULLER; 1999, FLANNERY, 1999).

No início do século 20, *Echinacea spp* se torna uma das plantas medicinais americanas mais populares nos Estados Unidos (PUCKNER, 1909). No entanto, a maior parte da pesquisa clínica sobre a planta é realizada na Europa, principalmente na Alemanha, onde a planta foi introduzida na década de 1920 e utilizada para várias doenças, incluindo infecção respiratória e como agentes de "imuno-estimulantes" (BAUER; WAGNER, 1991, MELCHART et al., 1994, BARRET, 2003). Os efeitos farmacológicos mais importantes são o aumento da atividade fagocitária dos leucócitos polimorfonucleares e de outros fagócitos (BAUER, WAGNER, 1991, MELCHART et al., 1995) além da ativação de monócitos para a produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL -1, IL-6) (LUETTING, et al., 1989, BURGER, et al., 1997).

A hipótese proveniente de ensaios clínicos controlados realizados propõe que preparações de *Echinacea* melhorariam os sintomas e reduziriam a duração de resfriados e infecções do trato respiratório superior (DORSCH, et al., 1996; BARRET, VOHMMAN, CALABRESE, 1999).

A planta está presente na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da Anvisa e registrada com ação preventiva e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário (BRASIL, 2008b).

2.5.3 *Eucalyptus globulus* Labill.

Planta pertencente à família *Myrtaceae*, originária da Austrália, mas amplamente disseminada nas regiões tropicais e subtropicais. *Eucalyptus globulus* Labill é a espécie mais utilizada e também a principal fonte de óleo essencial de eucalipto do mundo. O extrato da folha ou óleo essencial das folhas da planta tem sido usado como um antisséptico para alívio dos sintomas de tosse, resfriado, dor de garganta e outras infecções e repente (TRIGG, 1996; JUERGENS; STOBBER; VETTER, 1998; VAN WYK; WINK, 2004; KUMAR, et al, 2007). Amplamente utilizados em cosméticos modernos, alimentos e indústrias farmacêuticas (GOMES-CARNEIRO et al., 1998). Possui registro na Anvisa com ação terapêutica antisséptica e antibacteriana das vias aéreas superiores e expectorante (BRASIL, 2008b).

Análise fitoquímica do extrato da planta mostra que o perfil dos monoterpenos variam entre as espécies de eucalipto, com possíveis variações das propriedades farmacêuticas. A espécie *Eucalyptus globulus* (EG) contém 60-90% de eucaliptol (1,8-cineol) importante monoterpenóide reportado para inibir a síntese/produção do fator de necrose tumoral- α , interleucina-1 β , leucotrieno B₄ e de tromboxano B₂ em células inflamatórias (JUERGENS; STOBBER; VETTER, 1998, JUERGENS, et al., 1998) ainda é reportado a presença do citronelal, eficaz contra infecção por bactérias e fungos.

2.5.4 *Glycyrrhiza glabra* L.

Conhecida como o alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* Linn; família: Leguminosae), é uma espécie conhecida em várias partes do mundo. Suas raízes e rizomas tem uma longa história de uso medicinal nos sistemas orientais e ocidentais da medicina. É uma planta doce e de aspecto úmido, suave que tem sido utilizada como a propriedade de desintoxicar e proteger o fígado. Conhecida também por seu poder anti-inflamatório na aplicação de artrites e úlceras de estômago (WEALTH OF INDIA, 1985).

Seu uso para sintomas de infecções virais do trato respiratório e hepatite foi documentada por pesquisadores. Glycyrrhizin componente ativo do extrato de raiz de alcaçuz, mostrou ter atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, através da inibição de células TCD4 e do fator de necrose tumoral com citotoxicidade mediada (YOSHIKAWA et al., 1997), ainda mostrou efeito estabilizante de membrana (SHIKI et al., 1992) e estimulador da produção endógena de interferon (ABE et al., 1994).

Possui indicação na Anvisa como coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais (200 a 600mg de ácido glicirrizínico) e também como expectorante (60 a 200mg de ácido glicirrizínico) (BRASIL, 2008b).

2.5.5 *Hedera helix* L.

Hedera helix L. conhecida como hera ou English ivy, é uma planta membro da família Araliaceae. Comum na Europa particularmente na França e em outros países de clima temperado. Ela cresce em bosques, cercas vivas e superfícies rochosas frias em altitudes de até 1200 m (BRUNETON, 1995).

A folha de hera é um medicamento utilizado desde os tempos antigos para fins medicinais. Os extratos são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios respiratórios, principalmente devido à sua atividade expectorante e espasmolíticas, devido a presença de saponinas (TRUTE et al., 1997). Seus princípios ativos são as saponinas triterpênicas pentacíclicas, a principal é chamada de hederacoside C, responsável pela atividade farmacológica da planta. O seu mecanismo de ação, está relacionada com a inibição da internalização dos receptores B2-adrenérgicos, que determina a sua maior reatividade, resultando num aumento de muco fluído e broncodilatação (PIMON-DAVID et al., 1980; BAYTOP, 1984). Os estudos clínicos demonstram a eficácia do extrato para o tratamento de infecções do trato respiratório agudo acompanhadas por tosse e condições brônquicas inflamatórias crônicas, bem como a sua excelente tolerabilidade em crianças e adultos. Também demonstraram ter atividade antifúngica, anti-helmíntica, moluscidas, e antileishmania (JULIEN et al., 1985, HOFMANN; HECKER; VOLP, 2003, CWIENTZEK; OTTILLINGER; ARENBERGER, 2011).

2.5.6 *Malva sylvestris* L.

Malva sylvestris L. (família Malvaceae), conhecida como malva, é uma espécie de planta medicinal nativa da Europa, cultivada no sul do Brasil. Amplamente utilizada na medicina tradicional Mediterrânea e Europeia. A espécie tem propriedade adstringente, suaviza a irritação dos tecidos e reduz inflamações, entre outras características e atributos medicinais. Além disso, sua utilização não se limita apenas a fins terapêuticos; mas também a espécie é considerada localmente como um alimento selvagem (BARROS; CARVALHO; FERREIRA, 2010).

2.5.7 *Mentha* spp (*Mentha x piperita* L., *Mentha x villosa* Huds)

Conhecida como Peppermint (*Mentha* spp) ou hortelã-pimenta, é utilizada em medicamentos tradicionais, na forma de extrato, chá ou óleo essencial, bem como erva na culinária. Possui propriedades farmacológicas de amplo espectro, a *Mentha piperita* L. apresenta ação antibacterianas e antivirais (MCKAY; BLUMBERG, 2006), assim como um efeito antitussígeno (LAUDE; MORICE; GRATTAN, 1994). Os

constituintes fenólicos das folhas incluem o ácido rosmarínico e vários flavonóides, principalmente eriocitrin, luteolina e hesperidina. O menthol ($C_{10}H_{20}O$) é o mais importante componente da hortelã-pimenta. Estudos em modelos de animais demonstram um efeito de relaxamento do trato gastrointestinal (GI), analgésico e anestésico do sistema nervoso central e periférico, ação imunomoduladora com potencial quimiopreventivo (MCKAY; BLUMBERG, 2006).

Está presente na RENAME com a indicação no tratamento da síndrome do cólon irritável. Apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica (BRASIL, 2013). Também está presente na Lista de medicamentos fitoterápico de registro simplificado, aqui com indicação de expectorante e ações antiespasmódicas. O derivado vegetal mais utilizado para a planta é o óleo vegetal padronizado com 30 a 35% de mentol e 28 a 256mg de mentona (BRASIL, 2008b).

2.5.8 *Mikania glomerata* Spreng. ou *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker

M. glomerata Spreng. e *M. laevigata* Sch. Bip. ex Baker são plantas amplamente utilizadas no Brasil para o tratamento de doenças do trato respiratório (GASPARETTO et al., 2010) devido as suas atividades broncodilatadora, expectorante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiespasmódica e miorrelaxante, em parte verificadas em estudos pré-clínicos.

M. glomerata está oficializada desde 1929 na Farmacopéia Brasileira 1ª edição (BRASIL, 1929), enquanto que *M. laevigata* teve sua monografia incluída em 2005 (BRASIL, 2005b), mas não estão presentes na 5ª edição (BRASIL, 2010). Além disso, a planta *M. glomerata* está presente com registro simplificado da ANVISA (BRASIL, 2008b) com indicação como broncodilatador e expectorante na forma de tintura ou extrato padronizado (dose diária de 0,5 a 5 mg de cumarina). Também está presente na RENAME com ação expectorante e broncodilatadora e portanto financiada pelo MS (BRASIL, 2013).

Apesar da oficialização das folhas dessas espécies, grande parte dos produtos comercializados contém também outras partes aéreas, como caules e até mesmo inflorescências (OLIVEIRA et al., 1985; 1987). Em virtude das propriedades terapêuticas atribuídas a essas espécies, o xarope e a solução oral de *M. glomerata* foram incluídos no elenco de referência de medicamentos e insumos complementares

para a assistência farmacêutica na atenção básica em saúde, conforme anexo II da Portaria nº 3.237 de 24 de dezembro de 2007 (BRASIL, 2007a). Dessa forma, os medicamentos fitoterápicos a base de guaco vem sendo utilizados em larga escala na rede de saúde pública, através da implantação de programas de fitoterapia em vários municípios nos estados brasileiros, tais como, Rio de Janeiro, São Paulo, Goiás, Alagoas, Amapá, Ceará, Pernambuco, Espírito Santo, Distrito Federal, Pará, Paraíba, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (BRASIL, 2006a, 2008b).

Em dados da CEME foram encontrados apenas dados de arquivos, não publicados, que relatam estudo de Fase I em 10 voluntários sadios para verificação de toxicologia clínica. Em outros 14 voluntários sadios foi avaliada a ação broncodilatadora. O relatório técnico foi questionado porque apresentou somente a conclusão final, mas não os resultados e o tratamento estatístico. Não menciona ainda, se os extratos testados foram padronizados. Além disso, como o estudo foi realizado em voluntários sadios, não se pode concluir sobre a eficácia broncodilatadora ou expectorante.

2.5.9 *Pelargonium sidoides* DC.

Preparações com as raízes da planta *P. sidoides* são amplamente utilizadas na Alemanha, na Comunidade dos Estados Independentes (CIS), Estados Bálticos, Turquia, no Brasil e também no México, para o tratamento de infecções otorrinolaringológicas e respiratórias. Suas propriedades farmacológicas incluem potencial antibacteriano e capacidade imunomoduladora demonstrada in vitro. Suas atividades são mediadas principalmente pela liberação de óxido nítrico e fator- α e pela estimulação de produção de Interferon- β e células natural killer (KAYSER; KOLODZIEJ; KIDERLEN, 2001, KOLODZIJ et al., 2003; 2007).

Através de estudos observacionais, foi observado bons resultados na utilização da planta no tratamento da bronquite aguda em adultos e crianças. Encontram-se também disponíveis estudos controlados que analisam o efeito da planta em doenças respiratórias, seus resultados apontam eficácia e boa tolerabilidade (CHUCHALIN; BERMAN; LEHMACHER, 2005, MATTHYS et al., 2007, HAIDVOGL; HEGER, 2007).

2.5.10 *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.

P. hybridus pertence à família Asteracea, planta nativa da Europa, norte da África e sudoeste da Ásia. Conhecida como butterbur, é tradicionalmente conhecida por possuir propriedades anti-inflamatória e antitussígeno. Tem sido utilizado como analgésico e antiespasmódico, especificamente para as condições que afetam o estômago, vias biliares, e duodeno. Durante a Idade Média, butterbur, foi usada para tratar pragas e febre. No século dezessete foi notada por tratar tosse, asma e feridas cutâneas (ANON, 2001).

Extratos de *Petasites hybridus* são preparados a partir dos rizomas, raízes e folhas. Os principais constituintes ativos são dois sesquiterpenos, petasin e isopetasin. Petasin inibem a biossíntese de leucotrieno, que pode estar associada a atividade antiespasmódica e ação anti-inflamatória (BICKEL et al., 1994) Esta última ação pode ser a razão pela qual após 25 a 30 minutos da administração oral de comprimidos, contendo o extrato Ze 339, os sintomas da rinite alérgica são bloqueados (THOMET et al., 2002).

2.5.11 *Pimpinella anisum* L.

A erva-doce, *Pimpinella anisum* L., (*Umbelliferae*), também conhecida como anis é originária de países da Ásia, Egito e Grécia, e cultivada na Turquia, Rússia, América Latina e Brasil, se adapta bem principalmente ao clima quente. É uma planta anual, herbácea, aromática, apresentando flores brancas e dispostas em umbelas. É utilizada tanto na fitoterapia, como na alimentação, na forma de condimento, por seu sabor adocicado (TORRES, 2004).

Essa espécie tem uso medicinal aprovado internacionalmente como medicamento para o controle de resfriados, tosse, bronquite, febre, cólicas, inflamações, digestão e perda de apetite (LORENZI; MATOS, 2002). Para fins medicinais, são usados principalmente frutos, raízes e, algumas vezes, folhas frescas. Seu óleo essencial é extraído de seus frutos (RODRIGUES et al., 2003). Em seu registro simplificado na Anvisa, apresenta-se como derivado vegetal na forma de extratos e tinturas, tendo como marcador o trans-anetol. Suas ações terapêuticas

aparecem como expectorante, antiespasmódica, carmativa, indicada também para dispepsias funcionais (BRASIL, 2008b).

Os componentes dessa planta atuam no aparelho digestivo e respiratório, além de estimular as funções biológicas e favorecer a secreção láctea. Também possui efeito dilatador, aumentando a circulação cutânea (LORENZI; MATOS, 2002). Sua ação está relacionada com o anetol, substância estruturalmente similar às catecolaminas, adrenalina, noradrenalina e da dopamina, assim como também se assemelha ao estrogênio, efeitos simpatomiméticos têm sido atribuídos a essa substância. Também pode ser estruturalmente relacionada com a miristicina, um composto alucinógeno (NEWALL et al., 1996). O óleo essencial tem efeito sobre o sistema nervoso central e também seu efeito positivo sobre o sono já é conhecido (JEVDJOVIÉ; MALETIÉ, 2006). Também demonstrou efeito relaxantes em traqueia de cobaia, assim como efeito broncodilatador (BOSKABADY; RAMAZANI, 2001).

2.5.12 *Polygala senega* L.

Polygala senega L., conhecida como Senega, pertence a família das Polygalaceae, é uma planta indígena usadas pelas primeiras nações habitantes do Canadá, para tosse e picada de cobra (ESTRADA et al., 2000).

Está presente na Lista de fitoterápicos de registro simplificado da Anvisa, possui indicação terapêutica em casos de bronquite crônica e faringite. A parte usada da planta são as raízes na forma de extrato ou tinturas, tendo como marcador saponinas triterpênicas (BRASIL, 2008b).

A OMS afirma que não existe suporte clínico algum para as indicações, embora descreva que a planta está descrita em farmacopéias como expectorante para o tratamento de tosse proveniente de bronquite e enfisema (WHO, 1997). O extrato etanólico de *P. senega* vem sendo utilizado como expectorante para tratar a tosse, dor de garganta, bronquite e asma. As saponinas triterpênicas facilitam a eliminação de secreção dos brônquios (DUBOIS; OFFER, 2005).

As saponinas ainda, são utilizadas como adjuvantes de vacinas para aumentar as respostas imunitárias específicas (ESTRADA et al., 2000; KATSELIS et al., 2007). *P. senega* foi testado como propriedades anti-inflamatórias em linhas de células de macrófagos. *P. senega* tem baixa solubilidade em água que impede a dispersão,

fazendo com que seu potencial fique bastante restrito devido à sua menor biodisponibilidade (VAN et al., 2009).

A presença da saponina em doses elevadas pode ser tóxica e causar diarreia e vômito (DE SEMET, 1993). O chá feito a partir da casca provocou um aumento das contrações uterinas em modelos de animais (GOTO et al., 1957), sendo contra indicado para gestantes (WHO, 1997).

2.5.13 *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes ou *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich.

Psychotria ipecacuanha (Brot.) Stokes (*Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich.) Também é conhecido como "poaia", "ipeca" ou "ipecacuanha". Sua raiz tem sabor amargo e cheiro nauseante (BRUNETON, 1995). Ocorre naturalmente em florestas tropicais de três regiões distintas: América Central, partes adjacentes da América do Sul como a parte sul-ocidental da Amazônia brasileira e na Mata Atlântica ao longo da costa brasileira (VELOSO, 1947; ASSIS; GIULIETTE, 1999). A coleta de plantas silvestres ainda fornece a maior parte da demanda mundial. Uma pequena fração desta demanda é suprida por cultivo comercial na Índia, onde foi alcançado com clones introduzidos a partir de mudas das plantas provenientes do Brasil (OLIVEIRA; MARTINS, 1998).

Seu uso farmacológico está ligado à presença de dois alcalóides em suas raízes: a emetina e cefalina que conferem à planta um poder emético e amebicida (BRUNETON, 1995). Além de ser usada no tratamento de diarreias, como expectorante e ação anti-inflamatória (LAMEIRA, 2002).

A planta não pertence a Lista de fitoterápicos com registro simplificado da Anvisa, embora exista o registro comercial da planta como medicamento homeopático, conforme consulta ao banco de dados na Anvisa realizada no mês de junho de 2014.

2.5.14 *Sambucus nigra* L.

Conhecida como "elders", a planta está distribuída por todo mundo. É muito comum na Europa central, aparecendo também no Norte de África e Ásia (ATKINSON,

2002). Em 400 a.C., Hipócrates refere-se a à árvore como a mais velha de sua "caixa de remédios". Outros notáveis cientistas, Theophrastus e Galeno, a consideraram como a mais velha planta com poder curativo na Europa (ROXAS, 2007).

A baga do sabugueiro preto, como é também chamado, é rico como fontes de pigmentos vegetais e compostos fenólicos. Contêm os flavonóides e antocianinas: um grupo de compostos fenólicos responsáveis pelas cores atraentes das plantas. As antocianinas de sabugueiro são bioativos, ou seja, são capazes de aumentar a capacidade antioxidante do plasma pós-prandial de seres humanos saudáveis (WU; CAO; PRIOR, 2002, NETZEL et al., 2005). Estudos pré-clínicos e in vitro têm demonstrado que as antocianinas pode diminuir os riscos de infarto e morte celular por apoptose, por meio de seus efeitos anti-inflamatórios e relaxantes, principalmente nas artérias coronárias (DE PASCUAL; MORENO; GARCIA-VIGUEIRA, 2010).

A planta está presente na Lista de fitoterápicos com registro simplificado da Anvisa, sob a indicação de mucolítico e expectorante no tratamento sintomático da gripe e resfriado. Sua forma de uso são extratos ou tinturas, para tal é utilizada suas flores, sendo padronizada com a contagem de flavonóides totais expressos em isoquercitrina. (BRASIL, 2008b).

Ensaio in vitro, demonstram ainda o efeito antimicrobiano contra as bactérias que frequentemente causam infecções do trato respiratório superior. Sua atividade diaforética pode ser usada no tratamento de febre e calafrios dos resfriados comuns e inflamações leve do trato respiratório superior (BLUMENTHAL et al., 1998, NETZEL et al., 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança de plantas medicinais brasileiras para tratamento de doenças respiratórias do trato superior e doenças brônquicas.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar a efetividade de plantas medicinais brasileiras comercializadas e indicadas para uso em doenças respiratórias em relação ao placebo ou tratamento; são elas:
 - *Ananas comosus* (L.) Merr., Bromeliaceae;
 - *Echinacea purpurea* (L.) Moench, Asteraceae;
 - *Eucalyptus globulus* Labill., Myrtaceae;
 - *Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae;
 - *Hedera helix* L., Araliaceae;
 - *Malva sylvestris* L., Malvaceae;
 - *Mentha* spp (*Mentha x piperita* L., *Mentha x villosa* Huds., or other hybrids), Lamiaceae;
 - *Mikania glomerata* Spreng.or *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker, Asteraceae;
 - *Pelargonium sidoides* DC., Geraniaceae;
 - *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb., Asteraceae;
 - *Pimpinella anisum* L., Apiaceae;
 - *Polygala senega* L., Polygalaceae;
 - *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes or *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich., Rubiaceae;
 - *Sambucus nigra* L., Adoxaceae.
- Determinar as diferenças entre as plantas medicinais quanto efetividade e segurança.
- Definir a qualidade da evidência dos dados produzidos nesta revisão.

4 MÉTODO

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações especificadas no Cochrane Handbook for Intervention Reviews (HIGGINS; GREEN, 2011). A avaliação foi reportada seguindo os itens do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (MOHER et al., 2009).

4.1 Protocolo e registro

O protocolo referente a esta revisão foi registrado no PROSPERO (CRD42014007057), o mesmo se encontra disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 Critérios de Inclusão

- **Pacientes:** Os estudos incluíram pacientes adultos (maiores de 18 anos) ou pediátricos (de 0 a 18 anos de idade), com doença do trato respiratório superior: resfriado comum, sinusite, amigdalite, otite média, faringite, laringite ou tonsolite, outros sintomas secundários do trato respiratório superior, como por exemplo, gotejamento pós-nasal e doenças brônquicas como bronquite aguda ou bronquiolite.
- **Intervenção:** Foram incluídos estudos que possuíam em um de seus braços (tratamento) pacientes que utilizaram como medicamento a planta medicinal, a partir de qualquer tipo de preparação padronizada, como por exemplo: pó, extrato ou mistura, com uma das seguintes espécies:

Ananas comosus (L.) Merr., Bromeliaceae;

Echinacea purpurea (L.) Moench, Asteraceae;

Eucalyptus globulus Labill., Myrtaceae;

Glycyrrhiza glabra L., Fabaceae;

Hedera helix L., Araliaceae;

Malva sylvestris L., Malvaceae;

Mentha spp (*Mentha x piperita* L., *Mentha x villosa* Huds., or other hybrids), Lamiaceae;

Mikania glomerata Spreng. or *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker, Asteraceae;

Pelargonium sidoides DC., Geraniaceae;

Petasites hybridus (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb., Asteraceae;

Pimpinella anisum L., Apiaceae;

Polygala senega L., Polygalaceae;

Psychotria ipecacuanha (Brot.) Stokes or *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich., Rubiaceae;

Sambucus nigra L., Adoxaceae.

4.2.2 Medidas de desfecho

Foram incluídos estudos que relataram qualquer um dos seguintes resultados:

- Tempo de resolução dos sintomas clínicos e / ou sinais (por exemplo: tosse e produção de escarro).
- Frequência e gravidade dos sintomas até a resolução.
- Efeitos adversos menores e graves da intervenção e a proporção de pacientes que necessitaram interromper o tratamento.
- Taxas de hospitalização
- Tempo de internação hospitalar
- Dias recebendo antibióticos
- Estado funcional (incluindo número de dias de incapacidade que poderiam ser definidas como: dias de cama, dias de folga do trabalho ou dias de incapacidade de realização das atividades normais).
- Qualidade de vida medido por um instrumento validado.

4.2.4 Tipo de estudo

Foram incluídos Ensaios clínicos randomizados (ECR), que possuíam em um de seus braços pacientes que fizeram uso de uma das plantas medicinais brasileiras indicadas, por qualquer via de administração ou forma farmacêutica, em comparação a pacientes que receberam como tratamento: material inerte (placebo), nenhum tratamento ou controle ativo não fitoterápico.

Foram excluídos estudos que possuíam mais do que 20% dos pacientes participantes com uma ou mais das seguintes condições: DPOC, pneumonia, bronquiectasia, fibrose-cística, broncodisplasia pulmonar, asma ou tuberculose; imunodeficiência subjacente ou defeito anatômico do trato respiratório; insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica. O que resulta da população elegível foram contabilizados os dados quando fornecidos separadamente. Foram excluídos os estudos que investigaram a utilização simultânea de mais de uma das plantas elegíveis ou combinação com outras. Ainda, não foram incluídos estudos que fizeram uso de produtos de aromaterapia ou homeopatia, assim como compostos sintéticos.

4.3 Método de pesquisa

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas, no período de 1º de junho de 2014 a 15 de junho de 2014, independentemente da língua ou status de publicação: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) que contém Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialized Register; MEDLINE; EMBASE; CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); Web of Science; Health Star (via OVID); AMED, the database of the Cochrane Complementary Medicine Field, LILACS; CAB abstracts, clinical trial.gov, WHO Trial Register e Banco de Teses brasileiro (CAPES).

4.3.1 Outros recursos

Para cada estudo elegível principalmente os artigos de revisão, um dos revisores fizeram a análise da lista de referência ou citação no texto, para verificar e identificar outros estudos possivelmente elegíveis para esta revisão.

Quando necessário foi escrito para os principais autores dos estudos identificados e/ou empresas farmacêuticas envolvidas na produção das plantas medicinais, a fim de obter informações sobre os ensaios adicionais.

Estudos que não foram publicados foram identificados através de pesquisa nos livros, incluindo lista de referências para avaliação da segurança e efetividade dos medicamentos à base de plantas descritas na legislação brasileira para os

medicamentos fitoterápicos no Brasil e atas de conferências (Simpósio de plantas medicinais do Brasil e Congresso Internacional de Etnofarmacologia).

Os seguintes periódicos científicos brasileiros também foram verificados manualmente para possível obtenção de estudos elegíveis: *Jornal de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*; *Revista Brasileira de Farmácia*; *Revista Brasileira de Farmacognosia*; *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*; *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*.

4.3.2 Estratégia de busca

Não houve restrição na busca quanto a idiomas. Houve a restrição na busca quanto a espécie, no caso, para humanos. A estratégia descrita abaixo foi realizada para a busca nas bases MEDLINE e CENTRAL. Não foram combinadas a pesquisa MEDLINE com Cochrane Highly Sensitive Search Strategy para identificar ensaios clínicos randomizados em MEDLINE (LEFEBVRE, MANHEIMER, 2011) porque haveria a possibilidade dos resultados obtidos serem em menor número. A sequência da pesquisa foi adaptada para EMBASE, CINAHL, LILACS e Web of Science e nas demais bases, seguindo a mesma lógica. A pesquisa foi conduzida usando individualmente cada planta, utilizando descritores conforme Tabela 1.

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Estratégia da pesquisa:

-
- 1 common cold.mp. or exp Common Cold/ (4703)
 - 2 exp Respiratory Tract Infections/ (289046)
 - 3 upper respiratory infection*.mp. (1993)
 - 4 upper respiratory tract infection*.mp. (4109)
 - 5 tonsillitis.mp. or exp Tonsillitis/ (8491)
 - 6 exp Sinusitis/ or sinusitis.mp. (20370)
 - 7 otitis media.mp. or exp Otitis Media/ (25752)
 - 8 pharyngitis.mp. or exp Pharyngitis/ (15017)
 - 9 laryngitis.mp. or exp Laryngitis/ (4279)

- 10 acute bronchitis.mp. (1138)
- 11 acute bronchiolitis.mp. (582)
- 12 exp Bronchiolitis/ and exp Acute Disease/ (706)
- 13 exp Acute Disease/ and exp Bronchitis/ (2044)
- 14 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (321961)

Esta parte da pesquisa foi realizada individualmente pelo tipo de plantas (os termos usados são descritos na Tabela 1), como mostra o exemplo a seguir:

- 15. ("Echinacea"[Mesh]) OR "Rudbeckia"[Mesh]
- 16. Echinaceas OR Echinacea purpúrea OR Echinacea purpúreas OR purpurea, Echinacea OR purpureas, Echinacea OR Coneflower, Purple OR Coneflowers, Purple OR Purple Coneflower OR Purple Coneflowers OR Rudbeckia purpúrea OR Rudbeckia purpúreas OR purpurea, Rudbeckia OR purpureas, Rudbeckia OR Echinacea angustifolia OR Echinacea angustifolias OR angustifolia, Echinacea OR angustifolias, Echinacea
- 17. ("Eucalyptus"[Mesh]) AND "Eucalyptus terpene oil" [Supplementary Concept]
- 18. Eucalyptus globules OR Eucalyptus OR Eucalipto
- 19. 15 or 16 or 17 or 18

A partir daqui o mesmo segue para todas as plantas, abaixo os termos para procurar os tipos de desenho de estudo a serem incluídos (normalmente um "filtro" para ensaios clínicos randomizados).

- 20 randomized controlled trial.pt. (376556)
- 21 controlled clinical trial.pt. (88568)
- 22 randomized.mp. (568931)
- 23 20 or 21 or 22 (651127)
- 24 14 and 19 and 23 (8)

Tabela 1 – Descritores de plantas para a utilização na estratégia de busca

Plantas	Termos do Mesh	Outros termos
A. comosus	"Ananas"[Mesh]	Ananas comosus OR Anana OR Pineapple OR Pineapples
E. purpurea	("Echinacea"[Mesh]) OR "Rudbeckia"[Mesh]	Echinaceas OR Echinacea purpúrea OR Echinacea purpúreas OR purpurea, Echinacea OR purpureas, Echinacea OR Coneflower, Purple OR Coneflowers, Purple OR Purple Coneflower OR Purple Coneflowers OR Rudbeckia purpúrea OR Rudbeckia purpúreas OR purpurea, Rudbeckia OR purpureas, Rudbeckia OR Echinacea angustifolia OR Echinacea angustifolias OR angustifolia, Echinacea OR angustifolias, Echinacea
E. globules	("Eucalyptus"[Mesh]) OR "Eucalyptus terpene oil" [Supplementary Concept]	Eucalyptus globules OR Eucalyptus OR Eucalipto
G. glabra	"Glycyrrhiza"[Mesh] OR "Glycyrrhiza uralensis"[Mesh] OR "licorice-saponin L3" [Supplementary Concept]	Glycyrrhizas OR Licorice OR Licorices OR Liquorice OR Liquorices OR Glycyrrhiza uralenses OR uralenses, Glycyrrhiza OR uralensis, Glycyrrhiza OR Gan zao OR Gan zaos OR zao, Gan OR zaos, Gan
H. helix	("Hedera"[Mesh]) OR ("hederacoside C" [Supplementary Concept] OR "didehydrofalcariol" [Supplementary Concept])	Hederas OR Hedera helix OR Hedera hélices OR helices, Hedera OR helix, Hedera OR Ivy, English OR English Ivy
M. sylvestris	"Malva"[Mesh]	Malva sylvestris OR Malva OR Malvas OR Malva silvestre
M. piperita and M. villosa	"Mentha"[Mesh] OR "Mentha piperita"[Mesh]	Mentha piperita OR Mentha villosa OR Menthas OR Mint OR Mints OR Mentha piperitas OR piperita, Mentha OR piperitas, Mentha OR Peppermint OR Peppermints OR Menta
M. glomerata and M. laevigata	"Mikania"[Mesh]	Mikania glomerata OR Mikania laevigata OR Cipó-caatinga OR Cipó-catinga OR Guaco OR Guacos OR Mikanias
P. sidoides	"Pelargonium"[Mesh]	Pelargonium sidoides OR Pelargoniums OR Umckaloabo
P. hybridus	"Petasites"[Mesh]	Petasite OR Butterbur OR Butterburs OR Coltsfoot, Sweet OR Coltsfoots, Sweet OR Sweet Coltsfoot OR Sweet Coltsfoots
P. anisum	"Pimpinella"[Mesh] OR "Foeniculum"[Mesh]	Pimpinellas OR Pimpinella anisum OR Pimpinella anisums OR anisum, Pimpinella OR anisums, Pimpinella OR Anise OR Anises OR Erva-doce OR Anis OR Fennel OR Fennels
P. senega	"Polygala"[Mesh]	Polygalas OR Snakeroot, Seneca OR Seneca Snakeroot OR Seneca Snakeroots OR Snakeroots, Seneca OR Senegaroot OR rattlesnake root OR mountain flax
P. ipecacuanha	"Cephaelis"[Mesh]	Cephaeli OR Uragoga OR Uragogas OR Cephaelis ipecacuanha OR Cephaelis ipecacuanhas OR ipecacuanha, Cephaelis OR ipecacuanhas, Cephaelis OR Psychotria ipecacuanha OR Psychotria ipecacuanhas OR ipecacuanha, Psychotria OR ipecacuanhas, Psychotria OR Cagosanga OR Raiz-do-Brasil
S. nigra	"Sambucus nigra"[Mesh] OR "Sambucus nigra lectins" [Supplementary Concept]	Sambucus nigras OR nigra, Sambucus OR nigras, Sambucus OR Elder, Black OR Elder, European OR Elders, European OR European Elder OR European Elders OR Black Elder OR Black Elders OR Elders, Black

Fonte: elaboração própria.

4.3.3 Determinação de elegibilidade

Quatro revisores, trabalhando em pares, de forma independente analisaram se citações relevantes e resumos disponíveis se aplicavam aos critérios de seleção. Foram obtidos todos os artigos completos que os revisores necessitaram para verificação da elegibilidade. Dois revisores avaliaram de forma independente a elegibilidade de cada um dos artigos de texto completo e também resolveram as divergências por consenso.

Para exclusão de artigos duplicados, um revisor analisou todos os artigos elegíveis, a revisão detalhada foi determinante para a verificação da existência de publicação duplicada, foram selecionados os artigos com os dados mais completos.

4.4 Extração de dados

Os revisores, trabalhando em pares, extraíram de forma independente os dados, registro de informações sobre os pacientes, os métodos, as intervenções, resultados, dados de desfecho. Utilizaram uma forma de extração de dados (planilha de Excel) padronizada e pré-testada, com instruções de como extrair os dados. Para artigos publicados em forma de resumo apenas, ou para os artigos em que a informação importante estava faltando, foram pesquisadas informações completas sobre os métodos e resultados de autores. Individualmente, os revisores avaliavam 2 artigos e em seguida, faziam a verificação dos dados obtidos um com o outro. Este processo continuou até que os revisores estivessem confiantes de suas extrações e as taxas de acordo estivessem altas. As discordâncias foram resolvidas por meio de discussão, caso não fosse acordado outro revisor resolveria a questão.

4.5 Risco de viés

Para ensaios clínicos randomizados, dois revisores avaliaram de forma independente o risco de viés, analisando para cada estudo: randomização adequada, ocultação de alocação, cegamento do paciente, do profissional de saúde, dos avaliadores de desfecho, se os desfechos foram reportados adequadamente e outras

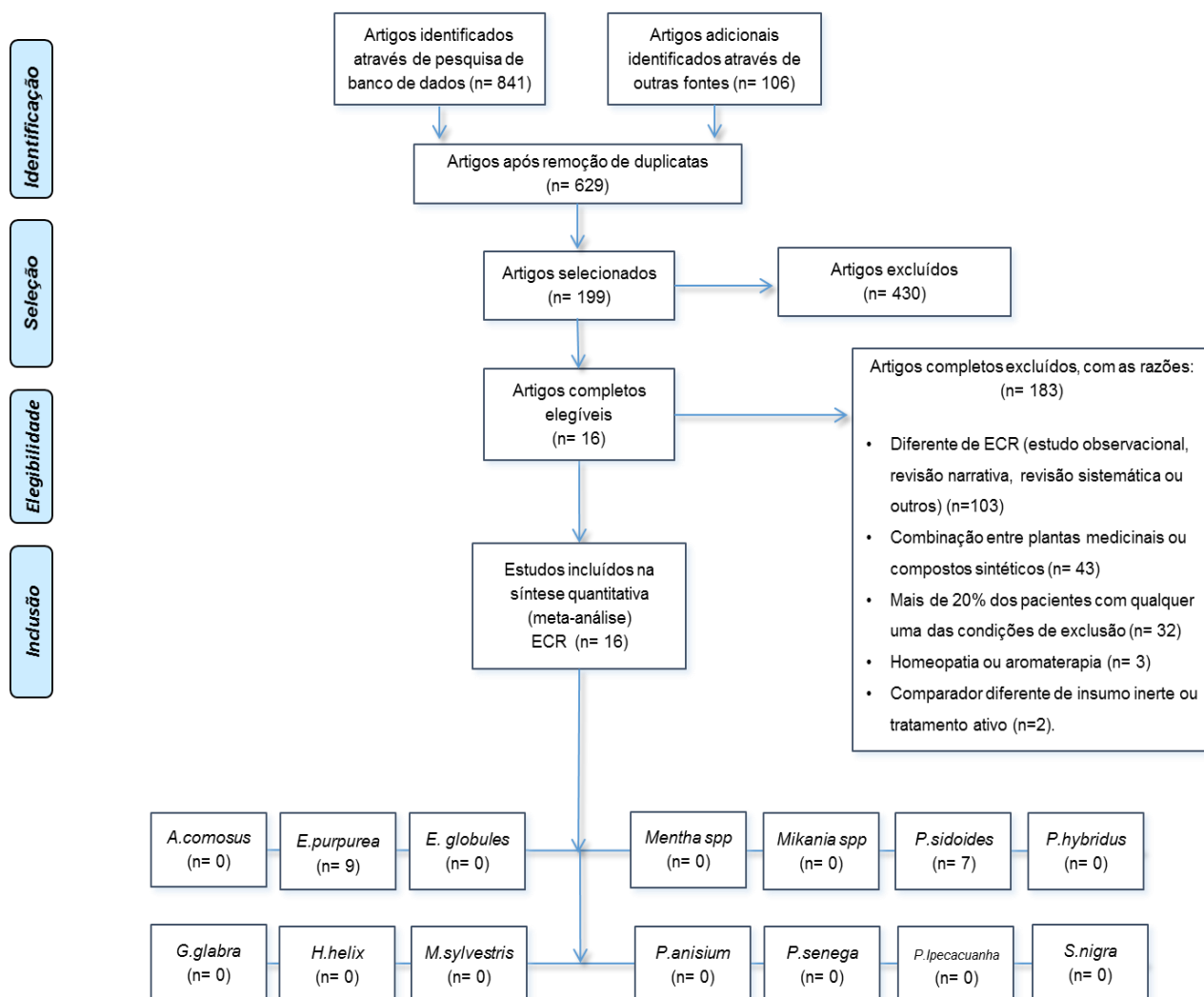
fontes de viés, utilizando uma versão modificada Cochrane collaboration risk of bias tool (HIGGINS, GREEN, 2011

5 RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 841 estudos incluídos eletronicamente. A partir de estudos do tipo revisão e meta-análise incluiu-se mais 106 artigos (Figura 1). A triagem de títulos e resumos por consenso resultou em 199 artigos elegíveis para a revisão completa de seu texto. Esses artigos pertencem a 11 das 14 plantas estudadas. Nenhum artigo foi selecionado para as espécies *Malva sylvestris* L., *Mikania glomerata* Spreng. (ou *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker) e *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes.

Após revisão do artigo completo, os revisores por consenso decidiram incluir 16 artigos. Os artigos incluídos pertencem as plantas *Echinacea purpurea* (L.) Moench (n=9) e *Pelargonium sidoides* D.C. (n=7). Todos os artigos incluídos são ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR). As outras 12 plantas não obtiveram nenhum de seus artigos incluídos (Apêndice A - N). Foram excluídos 183 artigos, dos quais 56,2% (n=103) são observacionais, revisões narrativas ou ensaios pré-clínicos, 41% (75) envolviam artigos com combinação de espécies de plantas, produtos sintéticos ou tratamento em condições clínicas diferentes às propostas no método, os demais estudos apresentavam formulações homeopáticas ou de aromaterapia (n=3) ou fizeram uso de comparadores diferentes de insumo inerte ou tratamento ativo (n=2).

Figura 1 – Fluxograma: Pesquisa bibliográfica e seleção de estudos.



Fonte: elaboração própria.

5.1 Descrição dos estudos

5.1.1 Características dos estudos incluídos e pacientes

Os 16 artigos envolveram 4.220 pacientes com doenças respiratórias que fizeram parte de ensaios clínicos controlados e randomizados. A maioria dos estudos (50%) foram conduzido na Europa (n=08), destes 2 estudos aconteceram na Alemanha; 31,3% na América do Norte e 18,7% na Rússia. Os estudos ocorridos na Europa englobam a maior parte dos pacientes (n=2.345) seguido por América do Norte (n=1.314) e Rússia (n=561) (Tabela 2).

Quanto as condições clínicas estudadas, o resfriado comum foi apresentado por 37,2% da população total, seguida de bronquite aguda (32,4%) e sintomas secundários de infecções no trato respiratório inferior (27,6%), sendo a tosse o sintoma mais incidente. Foram incluídos ainda 144 (2,8%) pacientes com tonsolite. Quanto ao tratamento 60,7% receberam alguma forma de medicamento com a planta *Echinacea purpurea* (L.) Moench. (n=9) e 39,3% (n=7) com a planta *Pelargonium sidoides* D.C. (Apêndice B e I).

O seguimento dos pacientes se deu entre 3 a 7,5 dias, a proporção feminina dos estudos ficou em $54,1 \pm 14,7$ e a idade aproximadamente $38,8 \pm 1,9$. O tipo de população predominante foi adulto (n=11), cinco estudos avaliaram o efeito do tratamento somente em crianças. Quanto aos resultados preliminares de desfecho 87,5% dos estudos (n=14), avaliaram a tosse como desfecho de suas análises, e a mesma quantidade de estudos destacou algum dado sobre efeito adverso (Tabela 3).

Tabela 2 – Características dos estudos envolvendo pacientes com doenças respiratórias tratados com medicamentos fitoterápicos contendo as plantas medicinais.

CARACTERÍSTICAS	ESTUDOS (N)	PACIENTES (PT)
TAMANHO DA AMOSTRA		
Número total de pacientes	16	4.220
GÊNERO		MEDIANA (INTERQUARTILE RANGE)
Proporção feminina	16	51,0 (44,3 – 66,7)
IDADE		MEDIANA (INTERQUARTILE RANGE)
	9	39,4 (37,0 – 40,3)
PLANTA MEDICINAL		NÚMERO PACIENTE
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr	0	0
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	09	2.504
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	0	0
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	0	0
<i>Hedera helix</i> L.	0	0
<i>Malva sylvestris</i> L.	0	0
<i>Mentha spp</i>	0	0
<i>Mikania glomerata</i> Spreng.	0	0
<i>Pelargonium sidoides</i> DC.,	07	1.716
<i>Petasites hybridus</i> (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb.	0	0
<i>Pimpinella anisum</i> L.	0	0
<i>Polygala senega</i> L.	0	0
<i>Psychotria ipecacuanha</i> (Brot.) Stokes	0	0
<i>Sambucus nigra</i> L.	0	0
SEGUIMENTO		MEDIANA (INTERQUARTILE RANGE)
Mínimo de dias	12	3,0 (1,0 - 3,0)
Máximo de dias	16	7,5 (7 - 50)
Média em dias	02	7,25 (- , -)*
CONDIÇÃO CLÍNICA		NÚMERO PACIENTE
Resfriado comum	7	1.573
Bronquite aguda	5	1.365
Sintomas secundários de infecções no trato respiratório inferior	3	1.138
Tonsolite	1	144
ANO DE PUBLICAÇÃO		NÚMERO PACIENTE
1999-2006	09	1.927
2007-2014	07	2.293
PAÍS		NÚMERO PACIENTE
Outro lugar Europa (exceto Alemanha)	6	2.156
Estados Unidos e Canadá	5	1.314
Rússia	3	561
Alemanha	2	189
FINANCIADO POR INDÚSTRIA		NÚMERO PACIENTE
Sim	11	2.877
Não	2	336
Não especificado	3	1.007

Fonte: elaboração própria

Nota: a média de seguimento não apresentou erro padrão (Q1-Q2), pois existiram somente dois parâmetros de avaliação.

Tabela 3: Características dos Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados envolvendo pacientes com doenças respiratórias tratados com medicamentos fitoterápicos contendo as plantas medicinais.

ESTUDO	PACIENTE (N)	GÊNERO FEMININO (%)	IDADE (média)	Tipo de População	SINTOMAS GLOBAIS*	Tosse	Reações adversas
<i>E.purpurea</i>							
BRINKEBORN (1999)	246	44,3	41,2	A	S	S	S
GRIMM (1999)	109	61,4	40	A,C e I	S	S	S
JAWAD (2012)	755	62,4	NR	A	S	N	S
O'NEIL (2008)	90	NR	40	A	S	S	N
SPERBER (2004)	48	22	NR	A	S	S	S
TAYLOR (2003)	524	38,5	NR	C	S	S	S
WEBER (2005)	524	38,5	NR	C	S	S	N
SCHULTEN (2001)	80	48,8	38,8	A	S	S	S
GOEL (2004)	128	65,3	NR	A e I	S	S	S
<i>P. sidoides</i>							
BEREZNOY (2003)	144	51	NR	C	S	N	S
CHUCHALIN (2005)	124	70,2	35,9	A e I	S	S	S
KAMIN (2012)	220	50,5	NR	C	S	S	S
KAMIN (2010)	399	47,7	NR	C	S	S	S
LIZOGUB (2007)	207	68,9	NR	A	S	S	S
MATTHYS (2007)	217	75,6	37,4	A	S	S	S
MATTHYS (2010)	405	66,7	NR	A e I	S	S	S
Total/Média	4220	54,1±14,7	38,8±1,9		16S	14S	14S

NR: não relatado, S: sim, N: não. *Sintomas globais referente as condições clínicas apresentadas em cada estudo.

Fonte: elaboração própria.

Nota: Tipo de população: C: criança e adolescente (0 - 18anos); A: adultos (19 - 59anos); I: idoso (60 anos ou mais) (Optou-se por agrupar crianças (até 11 anos de idade) e adolescentes (12 a 18 anos de idade) segundo o que preconiza o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei nº 8.069 de 13 de julho de 1990) e, idosos (60 anos ou mais de idade) o Estatuto do Idoso (Lei nº 10.741 de 01 de outubro de 2003), assim, agrupou-se na categoria adulto os pacientes com idade entre 19 a 59 anos de idade). Para esta revisão foi agrupado em uma mesma categoria adultos e idosos, que foram considerados como população adulta genericamente.

5.2 Risco de viés

5.2.1 Randomização e alocação

E.purpurea

Apenas um estudo (SPERBER et al., 2004) não informou dados suficientes sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir algum julgamento, apresentando viés de seleção por risco de viés incerto. Todos os outros oito estudos informaram dados completos da geração da sequência aleatória, através de tabela de números randômicos ou geração de números randômicos por computador.

Dois estudos não descreveram a forma como a ocultação da sequência aleatória foi realizada, apresentando risco de viés incerto (SPERBER et al., 2004, SCHULTEN et al., 2001). Os demais estudos apresentaram detalhes do método utilizado, foram usados para ocultação e envelopes sequenciais numerados, opacos e selados ou a alocação foi realizada por uma central. Em todos os estudos houve o mascaramento da intervenção.

P.sidoides

Todos os sete estudos informaram adequadamente dados referentes a geração da sequência aleatória, também, ou através de tabela de números randômicos ou geração de números randômicos por computador. Os estudos descreveram o método utilizado para ocultação da sequência aleatória, foram usados ou envelopes sequenciais numerados, opacos e selados ou a alocação foi realizada por uma central. A intervenção foi mascarada nestes estudos. Não houve viés de seleção para os estudos que utilizaram a planta *P.sidoides* como tratamento.

5.2.2 Cegamento

E.purpurea

Todos os estudos descrevem o cegamento dos pacientes. No caso do cegamento dos profissionais de saúde houve o cegamento em quatro dos estudos os demais não relatam esta informação, neste caso não deve ser considerado como viés de performance já que nestes estudos o tratamento foi realizado no ambiente

residencial, não interferindo na qualidade dos mesmos. Dois estudos (BRINKEBORN; SHAH; DEGENRING, 1999; SPERBER et al., 2004), se autodescrevem como duplo-cego, mas ocultam a informação no corpo do texto, de que seus investigadores (coletores de dados) estão cegos. Em nenhum dos estudos o analista de desfecho se encontrava cego.

P.sidoides

Em todos os estudos incluídos o cegamento dos pacientes foi realizado. Para o caso do cegamento dos profissionais de saúde apenas um (BEREZNOY et al., 2003), descreve o cegamento de todo o corpo clínico. Nos outros seis estudos o cegamento não foi mencionado, neste caso também não deverá ser considerado como viés de performance já que nestes estudos o tratamento foi realizado no ambiente residencial, não interferindo na qualidade dos mesmos. Em todos os estudos foi mencionado o cegamento dos coletores de dados. Em nenhum dos estudos o analista de desfecho se encontrava cego, o que gera um alto risco de viés de detecção.

5.2.3 Desfechos

E.purpurea

Todos os estudos relataram perda de seguimento e exclusão de pacientes. Em todos foram avaliados itens específicos como: LTFU (lost to follow-up) reportada explicitamente e LTFU reportada separadamente nos braços. Três desses estudos (GRIMM; MULLER, 1999; SPERBER et al., 2004; TAYLOR et al., 2003), fizeram a imputação simples dos dados perdidos de forma inapropriada, não apresentaram seus resultados por ITT (intention to treat), consequentemente não discutiram sobre as implicações do LTFU. Considerou-se, então, que nestes três estudos houve risco de viés de atrito.

Quanto ao relato de desfecho seletivo, dois estudos não reportaram os desfechos primários pré-selecionados de forma completa. Embora todos os estudos tenham incluído resultados de desfechos importantes para esta revisão, os dois estudos (JAWAD et al., 2012; SCHULTEN et al., 2001) foram considerados como possuidores de viés de relato.

P.sidoides

Todos os estudos reportaram explicitamente dados sobre perda de seguimento e exclusão de pacientes separados por braços de tratamento. Apenas um dos estudos (KAMIN et al., 2012), houve risco de atrito, por não fazer a imputação simples dos dados perdidos de forma apropriada, ou seja, não apresentaram seus resultados por ITT (intention to treat), conseqüentemente não discutiram sobre as implicações do LTFU.

Para os sete estudos incluídos não houve viés de relato. Todos os estudos descreveram os resultados conforme os desfechos pré-selecionados, além de incluírem resultados de desfechos importantes para esta revisão.

5.2.4 Outras fontes potenciais de viés

Onze dos 16 estudos incluídos foram totalmente ou parcialmente financiados por empresas farmacêuticas que forneceram subvenções, medicamentos em questão ou assistência para o estudo como por exemplo laboratórios, seis estudos pertencentes a planta *P. sidoides* e cinco a *E.purpurea*.

Tabela 4 – Risco de viés de estudos controlados e randomizados.

STUDY	Randomiz ação adequada	Ocultação de alocação	Cegame nto paciente	Cegamento profissiona l saúde	Cegament o dos coletores de dados	Cegamento dos Analista desfechos	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Total*
<i>E.purpurea</i>									
BRINKEBOR N (1999)	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	5
GRIMM (1999)	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↓	6
JAWAD (2012)	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑	6
O'NEIL (2008)	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	7
SPERBER (2004)	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↓	2
TAYLOR (2003)	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↓	6
WEBER (2005)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	6
SCHULTEN (2001)	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	4
GOEL (2004)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	6
<i>P. sídoies</i>									
BEREZNOY (2003)	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	7
CHUCHALIN (2005)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	5
KAMIN (2012)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↓	5
KAMIN (2010)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	6
LIZOGUB (2007)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	6
MATTHYS (2007)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	6
MATTHYS (2010)	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	6

↓ - Indica baixo risco de viés (provavelmente sim ou definitivamente sim), ↑ - Indica alto risco de viés (provavelmente não ou definitivamente não).

Fonte: elaboração própria.

Nota: Total: refere-se ao número de critérios para baixo risco de viés.

5.3 Características do tratamento

Dos 16 artigos incluídos nove usaram como tratamento medicamentos fitoterápicos a base da planta *Equinacea purpurea* Moench, sete artigos avaliaram a efetividade da planta *Pelargonium sidoides* D.C. Todos os artigos usaram como comparador um insumo inerte (Tabela 5).

Equinacea purpurea Moench

Dos nove artigos, sete utilizam como tratamento formas farmacêuticas líquidas contendo a planta, sendo dois extratos fluídos e os demais “pressed juice”. No extrato fluído existe a retirada de substâncias ativas por um líquido extrator, nos dois casos foi utilizado o álcool, já no “pressed juice” pode ser colocado alguma porcentagem de álcool, mas a planta fresca é triturada na água e depois é adicionado o álcool para a estabilização da fórmula.

A dose diária foi baseada na quantidade de planta fresca usada no processo, por isso é dada em intervalo, as doses para as formas líquidas variaram entre 12,75 a 25g, quatro estudos, três na forma líquida (JAWAD et al., 2012, WEBER et al., 2005; GOEL et al., 2004) e na forma de comprimido e cápsula (BRINKEBORN; SHAH; DEGENRING, 1999; O’NEIL et al., 2008) apresentaram a dose diária em relação ao extrato bruto ou marcadores, que para esta planta são alkamides, cichoric acid e polysaccharides. A duração total de dias variou conforme a metodologia dos estudos incluídos, aqueles que avaliaram a efetividade da planta para a prevenção de doenças respiratórias possuíam uma duração mais longa em média 56 dias, os estudos que avaliaram o uso da planta para o tratamento variaram de 7 a 14 dias.

Pelargonium sidoides D.C.

Esta planta possui sete artigos incluídos, a forma farmacêutica predominante foi gotas (n=5), os outros apresentaram-se como comprimidos. A padronização em todos os estudos foi feita baseada em extrato bruto, por isso não houve muitas diferenças nas doses médias diárias, que variaram entre 0.24 a 0.90g. O mesmo equilíbrio ocorreu para os dias de tratamento, seis estudos avaliaram os desfechos no sétimo dia, o último dia de tratamento, apenas um estudo durou 10 dias (LIZOGUB et al., 2007).

Tabela 5. Caracterização do tratamento utilizando planta medicinal nos estudos randomizados.

Autor Ano	CONDIÇÃO CLÍNICA	INTERVENÇÃO		DOSE DIÁRIA (média)	DURAÇÃO tratamento (DIAS)	DIA DA AVALIAÇÃO**
		FORMA FARMACÊUTICA	TIPO DE PREPARAÇÃO (cópia do texto)			
<i>E.purpurea</i>						
BRINKEBORN (1999)	RC	Comprimido	Echinaforce's® (6.78mg <i>E.purpurea</i> crude extract based on 95% herb and 5% root), Echinacea concentrate preparation (48.27 mg of the same crude extract), special Echinacea extract preparation (29,60 mg crude extract based on root only)	0,04g 0,29g 0,18g	7	7º
GRIMM (1999)	RC	Pressed juice*	Echinacin- Liquidum (1,7-2,5:1) made from fresh expressed juice of whole flowering plants of Echinacea purpurea harvested without its roots; it contains 22% alcohol.	13.6-20g	56	32º-56º
JAWAD (2012)	RC	Extrato fluído	Echinaforce was prepared by alcoholic (57.3% m/m) extraction from freshly harvested <i>E. purpurea</i> with a combination of 95% herba (DER = 1:12) and 5% roots(DER=1:11)	2,4- 4g	NR	A cada 30 dias – final 5ºmês.
O'NEIL (2008)	SS	Cápsula	Used a dried plant extract, 300 mg per capsule.	1,8g	56	1x/semana 56º
SPERBER (2004)	RC	Pressed juice	Pressed juice of the above-ground plant parts of <i>E. purpurea</i> placed in a 22% alcohol base (EchinaGuard-(1,7-2,5:1)	12.75- 18.75g	14	21º- 25º
TAYLOR (2003)	SSS	Pressed juice	Used the dried pressed <i>E. purpúrea</i> juice of the above-ground herb harvested at flowering, alcohol-free preparation (1,7-2,5:1).	14.8-18.75g	10	A cada10-14dias: 120º
WEBER (2005)	SS	Pressed juice	Formulation of preparation EC31J2, which is marketed as Echinacin® Saft =100 g of the finished medicinal product containing 2.34 g of the dried pressed juice	1.755-2.34g	10	21º
SCHULTEN (2001)	RC	Pressed juice	Pressed juice from fresh flowering purple coneflower (1.7-2.5:1), stabilised by etanol.	17- 25g	10	10º
GOEL (2004)	RC	Extrato fluído	Water- ethanol extraction of various parts of freshly har- vested <i>E.purpurea</i> plants.	0.485/0.0485/0.495 (alkamides/ cichoric acid/ polysaccharides)	7	8º
<i>P.sidoides</i>						
BEREZNOY (2003)	TO	Gotas	Bottles of 100ml: EPs7630 (100g finished product contain: 80g EPs, na aqueous ethanolic extract of the roots <i>P.sidoides</i> corresponding to 8g plant material;additional ingrediente of the finished product:20g glycerol 85%)	0.24g	7	7º
CHUCHALIN (2005)	BA	Gotas	Bottles of 50ml: EPs7630 (100g finished product contain: 80g EPs, na aqueous ethanolic extract of the roots <i>P.sidoides</i> corresponding to 8g plant material;additional ingrediente of the finished product:20g glycerol 85%)	0,36g	7	7º
KAMIN (2012)	BA	Gotas	EPs 7630, a herbal drug preparation from the roots of <i>Pelargonium sidoides</i> (1:8–10; extraction solvent: ethanol 11%, w/w)	0.24-0.30g	7	7º

Continua

KAMIN (2010)	BA	Comprimido	EPs 7630, a herbal drug preparation from the roots of <i>P. sidoides</i> (1:8–10), dried, extraction sol- vent: ethanol 11% (w/w), as EPs 7630 film-coated tablets [3 · 10 mg (= 30 mg group), 3 · 20 mg (= 60 mg group) or 3 · 30 mg/day (= 90 mg group) EPs 7630)	0,24- 0.3g	7	7°
				0.48- 0.6g		
				0.72- 0.9g		
LIZOGUB (2007)	RC	Gotas	Bottles of 50ml: EPs 7630, a herbal drug preparation from the roots of <i>P. sidoides</i> (1:8–10), dried, extraction solvent: ethanol 11% (w/w)	0.36- 0.45g	10	10°
MATTHYS (2007)	BA	Gotas	EPs 7630-solution is a liquid herbal drug preparation from the roots of <i>Pelargonium sidoides</i> (1:8–10; extraction solvent: ethanol 11% (w/w))	0.36- 0.45g	7	7°
MATTHYS (2010)	BA	Comprimido	10, 20, or 30mg EPs 7630, a herbal drug prepara- tion from the roots of <i>Pelargonium sidoides</i> (1:8–10), dried, extraction solvent: ethanol 11% (w/w)	0,24- 0.3g	7	7°
				0.48- 0.6g		
				0.72- 0.9g		

RC: Resfriado comum; BA: Bronquite aguda; TO: tonsolite; SS: Sintomas secundários ITR

EP: *E.purpurea*; PS: *P.sidoides*

DIA DA AVALIAÇÃO**: último dia de avaliação dos desfechos, a considerar como dia 1 o primeiro dia de início do tratamento.

Fonte: Elaboração própria.

5.4 Avaliação de desfechos

5.4.1 Sintomas globais

E.purpurea

Entre os resultados obtidos quanto a gravidade dos sintomas apresentados, dois (SPERBER et al., 2004; GOEL et al., 2003) dos quatro estudos, apresentaram leve redução no braço da intervenção planta em relação ao placebo, nos outros dois estudos (O'NEIL et al., 2008; TAYLOR et al., 2003) não houve diferença estatística (tabela 6). No estudo de Weber (2005) foi analisado redução de sintomas, o mesmo apresenta uma diferença significativa de 28% quando comparado ao placebo. O estudo de Brinkeborn (1999) também sugere uma redução de sintomas acentuada no grupo da planta, embora não tenha confirmando a relação dose-dependente da intervenção, diferença que pode ser atribuída a diferentes tipos de preparação (tabela 7).

Em relação aos dias apresentados com sintomas, três estudos (GRIMM; MULLER, 1999; O'NEIL et al., 2008; SCHULTEN et al., 2001) apresentaram uma

diminuição dos dias quando tratados com a planta, enquanto que no estudo de Taylor (2003) não houve diferença quanto aos dias (tabela 8).

Três estudos relataram o desfecho para a proporção de pacientes que apresentaram com algum sintoma durante o tratamento, em todos a incidência foi superior no grupo placebo, ou seja, resultados foram significativos para o tratamento com o grupo da planta (GRIMM; MULLER, 1999; JAWAD et al., 2012; WEBER et al., 2005) (tabela 9).

Quando compara-se estudos com efeitos significativos para o tratamento com planta em relação ao placebo, sob qualquer uma das quatro formas de avaliação de desfecho, nota-se que oitos dos nove estudos pelo menos uma das avaliações foi favorável a utilização da planta. Apenas o estudo de Taylor et al. (2003), não apresentou dados significativos para nenhuma das formas de desfecho apresentadas para os sintomas globais.

P.sidoides

Dados de desfechos baseados na gravidade dos sintomas não foram relatos por nenhum dos estudos que utilizaram a planta *P.sidoides* como intervenção (tabela 6). A tabela seguinte agrupa estudos que avaliaram redução da severidade dos sintomas (comparando estado inicial de sintomas e o estado final após tratamento). Todos os estudos avaliaram a redução dos sintomas globais, os mesmos demostram que houve uma maior redução de sintomas ocorrendo no grupo da planta. Nota-se que nos dois ensaios que tiveram análise de doses diferenciadas de tratamento a redução foi proporcional ao aumento da dose para as duas plantas, confirmando a relação dose-dependente (tabela 7).

Não houve relato de desfechos relacionados a número de dias com sintomas, nem taxa de incidência entre os pacientes (tabela 8 e 9).

5.4.2 Tosse

E.purpurea

Quanto ao sintoma de tosse, apenas dois estudos avaliaram este desfecho isoladamente. No estudo de Sperber et al. (2004) não houve diferença significativa para os grupos, para Schulten et al. (2001), os sintomas de tosse aparecem com taxa

menor no grupo da planta em relação ao placebo (tabela 6). Nenhum dos estudos relataram dados de desfecho de redução de sintomas de tosse (tabela 7). Em relação ao número de dias com o sintoma de tosse, dois estudos apresentam resultados, no estudo de O'Neil et al. (2008) há uma leve diferença entre os resultados, sendo favorável ao grupo tratamento, já no estudo de Goel (2004), os resultados obtidos para o grupo tratamento foram desfavoráveis, relatou-se que pacientes do grupo tratamento apresentaram sintomas por mais dias em relação ao grupo placebo (tabela 8). Não houve estudos que avaliaram taxa de incidência para o sintoma de tosse (tabela 9).

P.sidoioides

Poucos estudos abordaram a tosse isolada como desfecho. Destaca-se a redução dos sintomas de tosse no estudo Chuchalin (2005), 31,3% em relação a 5% do placebo (tabela 7).

Tabela 6 – Dados de desfechos baseado na gravidade dos sintomas globais após o tratamento com medicamentos fitoterápico.

Autor Ano	Planta Medicinal	GRUPO TRATAMENTO		SINTOMAS GLOBAIS		TOSSE	
		Placebo (n)	Planta (n)	Placebo	Planta	Placebo	Planta
<i>E.purpurea</i>							
BRINKEBORN* (1999)	EP	64	55	-	-	-	-
			64		-		
			63		-		
GRIMM (1999)	EP	54	55	-	-	-	-
JAWAD (2012)	EP	376	379	-	-	-	-
O'NEIL (2008)	EP	45	45	33 (29-40)	33 (30-38)	-	-
SPERBER (2004)	EP	24	24	12.17 ±9.56	9.34±9.43 p=0.317	1.14 ± 1.88	1.10± 2.27 p=0.672
TAYLOR (2003)	EP	261	263	33(30-38)	33(29-40) p=0.69	-	-
WEBER (2005)	EP	261	263	-	-	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	39	41	-	-	6.03±6.68	4.11±4.17 p=0.1311
GOEL (2004)	EP	69	59	19.9 (95%CI 17.5-22.5)	16.3 (95%CI:13.6-19.0)	-	-
<i>P.sidoides</i>							
BEREZNOY (2003)	PS	73	70	-	-	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	60	64	-	-	-	-
KAMIN (2012)	PS	109	111	-	-	-	-
KAMIN (2010)	PS	101	100	-	-	-	-
			99		-		
			99		-		
LIZOGUB (2007)	PS	51	52	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	109	108	-	-	-	-
MATTHYS (2010)	PS	102	102	-	-	-	-
			101		-		
			100		-		

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Dados sobre desfechos de secreção e atividade limitantes reportados de forma global quanto as gravidades não foram encontradas por isso não foram apresentados na tabela.

Tabela 7 –Dados de desfechos baseados da redução de sintomas (severidade dos sintomas) após o tratamento com medicamentos fitoterápico.

Autor Ano	Planta Medicinal	GRUPO TRATAMENTO		SINTOMAS GLOBAIS		TOSSE	
		Placebo (n)	Planta (n)	Placebo	Planta	Placebo	Planta
<i>E.purpurea</i>							
BRINKEBORN (1999)	EP	64	55 64 63	33.6%±17	58.7%±10 p= 0.045 58.1%±1 p=0.027 46.1%±16 p= 0.133	-	-
GRIMM (1999)	EP	54	55	-	-	-	-
JAWAD (2012)	EP	376	379	-	-	-	-
O'NEIL (2008)	EP	45	45	-	-	-	-
SPERBER (2004)	EP	24	24	-	-	-	-
TAYLOR (2003)	EP	261	263	-	-	-	-
WEBER (2005)	EP	261	263	Redução de risco de 28% quando comparado EPxPL*		-	-
SCHULTEN (2001)	EP	39	41	-	-	-	-
GOEL (2004)	EP	69	59	-	-	-	-
<i>P.sidoides</i>							
BEREZNOY (2003)	PS	73	70	2.9±2.4	7.0±2.1 (p<.0001, 95% :RIC 2.1-4.9)	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	60	64	4.9±2.7	7.2±3.1 <.0001, 95% IC 1.2.3.6)	5%	31,3% (p<.0001)
KAMIN (2012)	PS	109	111	2.9±1.4	4.4±1.6 (p< 0.0001)	-	-
KAMIN (2010)	PS	101	100 99 99	3.3±2.6	3.6±2.4 4.4±3.3 5.0±3.3	-	-
LIZOGUB (2007)	PS	51	52	16.9±3.4	17,8±4.0	-	-
MATTHYS (2007)	PS	109	108	5.3 ± 3.2 (p<0.0001, 95% 1.6-3.1)	7.6 ± 2.2	-	-
MATTHYS (2010)	PS	102	102 101 100	2.7±2.3	4.3±1.9 (p<0.0001) 6.1±2.1 (p<0.0001) 6.3±2.0 (p<0.0001)	-	-

*O resultado não foi apresentado por braço de tratamento.

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Dados sobre desfechos de secreção e atividade limitantes reportados de forma global quanto redução de sintomas não foram encontrados por isso não foram apresentados na tabela.

Tabela 8 – Dados de desfecho apresentados em dias com sintomas, durante o tratamento com medicamentos fitoterápico.

Autor Ano	Planta Medicinal	GRUPO TRATAMENTO		SINTOMAS GLOBAIS		TOSSE	
		Placebo (n)	Planta (n)	Placebo	Planta	Placebo	Planta
<i>E.purpurea</i>							
BRINKEBORN (1999)	EP	64	55	-	-	-	-
			64		-		
			63		-		
GRIMM (1999)	EP	54	55	6.5 (0-10)	4.5 (0-12) (p=0.45)		
JAWAD (2012)	EP	376	379	-	-	-	-
O'NEIL (2008)	EP	45	45	14.0(3-29)	9.0(3-29) (p=0.67)	2.5 (0-8)	2.0 (0-8) (p=0.66)
SPERBER (2004)	EP	24	24	-	-	-	-
TAYLOR (2003)	EP	261	263	9.0 (8-10)	9.0 (8-10) (p=.89)	-	-
WEBER (2005)	EP	261	263	-	-	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	39	41	9 (Q1-Q3)	6 (Q1-Q3)	-	-
GOEL (2004)	EP	69	59	-	-	0.8 (0.4-1.2)	1.1 (0.7-1.5)p<0.30
<i>P.sidoides</i>							
BEREZNOY (2003)	PS	73	70	-	-	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	60	64	-	-	-	-
KAMIN (2012)	PS	109	111	-	-	-	-
KAMIN (2010)	PS	101	100	-	-	-	-
			99		-		
			99		-		
LIZOGUB (2007)	PS	51	52	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	109	108		-	-	-
MATTHYS (2010)	PS	102	102	-	-	-	-
			101		-		
			100		-		

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 9 – Proporção de pacientes que apresentaram sintomas durante o tratamento com medicamentos fitoterápicos (dados de incidência).

Autor Ano	Planta Medicinal	GRUPO TRATAMENTO		SINTOMAS GLOBAIS		TOSSE	
		Placebo (n)	Planta (n)	Placebo	Planta	Placebo	Planta
<i>E.purpurea</i>							
BRINKEBORN (1999)	EP	64	55	-	-	-	-
			64		-		
			63		-		
GRIMM (1999)	EP	54	55	74%	65% (RR=0.88, 95% CI 0.60-1.22)		
JAWAD (2012)	EP	376	379	50%	39.3% (p<0.05)	-	-
O'NEIL (2008)	EP	45	45	-	-	-	-
SPERBER (2004)	EP	24	24	-	-	-	-
TAYLOR (2003)	EP	261	263	-	-	-	-
WEBER (2005)	EP	261	263	69.9%	55.8%	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	39	41	-	-	-	-
GOEL (2004)	EP	69	59	-	-	-	-
<i>P.sidoides</i>							
BEREZNOY (2003)	PS	73	70	-	-	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	60	64	-	-	-	-
KAMIN (2012)	PS	109	111	-	-	-	-
KAMIN (2010)	PS	101	100	-	-	-	-
			99		-		
			99		-		
LIZOGUB (2007)	PS	51	52	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	109	108		-	-	-
MATTHYS (2010)	PS	102	102	-	-	-	-
			101		-		
			100		-		

Fonte: Elaboração própria.

5.5 Avaliação de efeitos adversos (EA)

Foram avaliados efeitos adversos relatados de maneira global (tabela 11 e 12) ou sintomas específicos (tabela 13 e 14) por número de paciente ou eventos. Foram considerados efeitos adversos menores, somente quando nos estudos houvesse a categorização.

E.purpurea

Cinco estudos (GRIMM; MULLER, 1999; JAWAD et al., 2012; SPERBER et al., 2004; SCHULTEN et al., 2001; BEREZNOY et al., 2003) apresentaram pacientes com sintomas totais de efeitos adversos, quatro deles reportaram uma proporção de pacientes do grupo tratamento com taxa superior ao placebo, apenas em Sperber (2004) a proporção foi superior no grupo placebo (16,6% $\times$ 8,3%), no entanto este estudo possui muitos critérios (6) para alto risco de viés. Apenas o estudo de Jawad (2012) reportou evento adverso grave no grupo placebo (0,3%), três estudos relataram não possuir eventos graves (GRIMM; MULLER, 1999; SPERBER et al., 2004; SCHULTEN et al., 2001) e os outros quatro não mencionaram a informação (BRINKEBORN, 1999; O'NEIL, 2008; TAYLOR et al., 2003; WEBER et al., 2005; GOEL et al., 2004).

Quanto ao relato por número de eventos de efeitos adversos, quatro estudos descreveram a informação, dois apresentaram número de eventos superior no grupo placebo (JAWAD et al., 2012; SCHULTEN et al., 2001) e outros dois estudos no grupo tratamento (BRINKEBORN; SHAH; DEGENRING, 1999; TAYLOR et al., 2003).

Os estudos de Grimm (1999) e Jawad et al. (2012) relatam casos de perda de seguimento ocasionados por efeito adverso. A proporção de pacientes em ambos os estudos é superior no grupo tratamento. No estudo de Grimm (1999) foram mencionadas as seguintes razões para a interrupção do tratamento: náusea (n=1) e constipação (n= 1), no estudo de Jawad (2012) os motivos não foram descritos.

Para os sintomas específicos destacaram-se os sintomas gastrointestinais, quatro estudos relatam casos de diarreia, vômito, constipação e dor de estômago, separadamente ou não. Ainda que em apenas um estudo, efeitos adversos com taxas superiores no grupo da planta, foram destacados, são eles: coceira, erupção cutânea, dor de cabeça e hiperatividade (agitação).

P.sidoides

Cinco estudos apresentaram relatos de efeitos adversos com taxa de pacientes, quatro deles possuem uma maior porcentagem de casos no grupo da planta em relação ao tratamento (BEREZNOY et al., 2003; CHUCHALIN et al., 2005; KAMIN et al., 2012; LIZOGUB et al., 2007) apenas um (MATTHYS, 2010) relata incidência minimamente maior no grupo placebo. Todos os estudos destacam que não existiu casos de efeitos adversos graves. Apenas um estudo relata taxa de evento adverso (KAMIN, 2012), neste o número de eventos adversos é superior no grupo da planta.

Somente o estudo de Kamin et al. (2010), relata perda de seguimento por interrupção do tratamento devido a efeitos adversos, tanto no grupo da planta quanto no grupo placebo, mas não destaca os motivos relacionados aos efeitos adversos.

Quanto aos efeitos adversos específicos, três estudos relatam sintomas relacionados ao trato gastrointestinal (KAMIN et al., 2010; 2012; MATTHYS et al., 2010), com superior incidência no grupo das plantas em relação ao placebo. Destaca-se ainda o estudo de Matthys et al. (2010) que avalia resultados de exames laboratoriais referentes a contagem de leucócitos e eritrócitos e os consideram como possíveis eventos adversos.

Tabela 10 – Proporção de pacientes (%) com algum efeito adverso (EA) após tratamento com medicamentos fitoterápicos.

Autor Ano	Planta Medicinal	TOTAL EA		EA GRAVE		EA MENOR		PERDA DE SEGUIMENTO POR EA	
		Placebo	Planta	Placebo	Planta	Placebo	Planta	Placebo	Planta
<i>E.purpurea</i>									
BRINKEBORN (1999)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
GRIMM (1999)	EP	13	20 p=0.44	0	0	13	20 p=0.44	1	2
JAWAD (2012)	EP	47.5	49.9	0.3	0	-	-	0.6	0.8
O'NEIL (2008)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
SPERBER (2004)	EP	16.6	8.3	0	0	-	-	0	0
TAYLOR (2003)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
WEBER (2005)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	-	6	0	0	-	-	-	-
GOEL (2004)	EP	-	-	-	-	-	-	0	0
<i>P.sidoides</i>									
BEREZNOY (2003)	PS	1.37	20	0	0	-	-	11	5
CHUCHALIN (2005)	PS	16.7	23.4	0	0	16.7	23.4	--	-
KAMIN (2012)	PS	0	1.8	0	0	-	-	-	3
KAMIN (2010)	PS	-	-	0	0	-	-	4.8	5.9
			-		0		-		5.1
			-		0		-		5.1
LIZOGUB (2007)	PS	2.0	3.8	0	0	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	22	21.3	0	0	-	-	-	-
MATTHYS (2010)	PS	-	-	0	0	-	-	-	-
			-		0		-		-
			-		0		-		-

Fonte: elaboração própria.

Tabela 11 – Número de eventos de efeito adverso (EA) após tratamento com medicamentos fitoterápicos.

Autor Ano	Planta Medicinal	TOTAL EA		EA GRAVE		EA MENOR		PERDA DE SEGUIMENTO POR EA	
		Placebo	Planta	Placebo	Planta	Placebo	Planta	Placebo	Planta
<i>E.purpurea</i>									
BRINKEBO RN (1999)	EP	6	7	0	0	-	-	-	-
			8		0				
			12		0				
GRIMM (1999)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
JAWAD (2012)	EP	306	293	1	0	-	-	3	4
O'NEIL (2008)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
SPERBER (2004)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
TAYLOR (2003)	EP	146 (39.5%)	152 (45.1%)	-	-	-	-	-	-
WEBER (2005)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	9	8	0	0	-	-	-	-
GOEL (2004)	EP	-	-	-	-	-	-	0	0
<i>P.sidoides</i>									
BEREZNOY (2003)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-
KAMIN (2012)	PS	0	3	-	-	-	-	-	-
KAMIN (2010)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-
			-		-				
			-		-				
LIZOGUB (2007)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-
MATTHYS (2010)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-
			-		-				
			-		-				

Fonte: elaboração própria.

Tabela 12 - Proporção de pacientes ou eventos com efeitos adversos (EA) específicos (parte I).

AUTOR ANO	PLANTA MEDICINAL	Paciente (P) ou Evento (E)	SINTOMAS GASTROINTE STINAIS		DIARREIA		VÔMITO		CONSTI- PAÇÃO		DOR DE ESTÔMAGO		COCEIRA		ERUPÇÃO CUTÂNEA		SUOR OU PARESTESIA		SINTOMAS DO SIST.NER- VOSO CENTRAL*		DOR DE CABEÇA		CANSAÇO		SONO- LÊNCIA	
			P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H
BRINKEBORN (1999)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GRIMM (1999)	EP	P	7%	7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4%	0%	13%	20%	-	-	-	-	-	-
JAWAD (2012)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O'NEIL (2008)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SPERBER (2004)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
TAYLOR (2003)	EP	E	-	-	34	38	21	22	-	-	41	51	7	13	10	24	-	-	-	-	24	33	-	-	36	38
WEBER (2005)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	E	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GOEL (2004)	EP	P	13%	9%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BEREZNOY (2003)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KAMIN (2012)	PS	E	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KAMIN (2010)	PS	E	17.8%	<u>22,8%</u> 17.2% 19.2%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LIZOGUB (2007)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MATTHYS (2010)	PS	P	5.9%	<u>8.9%</u> 8.9% 14.9%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: elaboração própria.

Tabela 13 - Proporção de pacientes ou eventos com efeitos adversos (EA) específicos (parte II).

AUTOR ANO	PLANTA MEDICINAL	Paciente (P) ou Evento (E)	ECZEMA		QUEDA DE CABELO		AUMENTO VONTADE DE URINAR		AFEC- ÇÕES BUCAIS		HIPERATIVI- DADE		DESOR- DENS RESPIRA- TÓRIAS		DORMÊN- CIA OU ARDÊNCIA NA LINGUA		INFEC- ÇÕES E INFESTA- ÇÕES		SEDIME- TAÇÃO DE ERITRÓCI- TOS		MUDAN- ÇA NA CONTA- GEM DE LEUCÓCI- TOS		OUTRO (NÃO MENCIO- NADO)	
			P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H
BRINKEBORN (1999)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GRIMM (1999)	EP	P	2%	0%	2%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
JAWAD (2012)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O'NEIL (2008)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SPERBER (2004)	EP	E	-	-	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TAYLOR (2003)	EP	E	-	-	-	-	-	-	-	-	23	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WEBER (2005)	EP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SCHULTEN (2001)	EP	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GOEL (2004)	EP	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13%	11%	-	-	-	-	-	-	-	-
BEREZNOY (2003)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CHUCHALIN (2005)	PS	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KAMIN (2012)	PS	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-	0	1
KAMIN (2010)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LIZOGUB (2007)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MATTHYS (2007)	PS	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.3%	9.2%	3.7%	4.6%	-	-
MATTHYS (2010)	PS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: elaboração própria

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão sistemática devem ser interpretados com cautela, pois o número de estudos incluídos foi muito baixo. Das 14 plantas incluídas apenas duas (*E.purpurea* e *P.sidoides*) apresentaram ensaios para avaliação de seus resultados. Para as doze plantas, pode-se afirmar, que não existe evidência suficiente para as condições clínicas que esta revisão atende.

Quanto aos estudos incluídos da planta medicinal *E.purpurea*, houve diferenças entre os estudos, quanto as características de tratamento e quanto a forma de avaliação de desfechos, o que dificultou a comparação entre os ensaios. Quanto as características dos ensaios, houve diferenças entre as condições clínicas avaliadas, forma farmacêutica e tipo de preparação. A duração da terapia medicamentosa variou de um tratamento de 7 dias a um curso de 4 meses. Quanto à qualidade metodológica, dois estudos (SPERBER et al., 2004; SCHULTEN et al., 2001) não atingiram a metade do total de critérios para risco de viés. Os resultados mais relevantes aparecem nos estudos que avaliaram como tratamento a forma farmacêutica do tipo “pressed juice” com dose diária de planta entre 12.75 a 25g. Os resultados foram avaliados e medidos de muitas maneiras diferentes. Quando compara-se estudos com efeitos significativos para o tratamento com planta em relação ao placebo, sob qualquer uma das quatro formas de avaliação de desfecho, nota-se que oitos dos nove estudos, pelo menos em uma das avaliações foi favorável a utilização da planta. Apenas o estudo de Taylor et al. (2003), não apresentou dados significativos para nenhuma das formas de desfecho apresentadas para os sintomas globais. Quanto a tosse, as evidências apresentadas são insuficientes para concluir sua efetividade.

A avaliação da planta medicinal *P.sidoides*, incluiu sete estudos sem muitas diferenças marcantes. Apesar de avaliarem dois tipos de forma farmacêutica (gotas e comprimido), havia padronização do extrato quanto a dose diária em todos os estudos, assim como a proximidade da duração de tratamento, que variou entre 7 a 10 dias. O total de critérios de viés, permite afirmar que os estudos de forma geral possuem baixo risco de viés. A análise de desfecho também foi padronizada, os estudos utilizaram formas de avaliação de desfecho muito parecidas - escala de sintomas, apesar de avaliarem três condições diferentes de doenças respiratórias (bronquite aguda (n=5),

resfriado comum (n=1) e tonsilite (n=1)). Destaca-se a redução da severidade dos sintomas em todos os estudos. Fica também evidente a existência da relação dose-dependente para esta planta, confirmada por dois estudos (KAMIN et al., 2010; MATTHYS et al., 2010) que estratificaram a dose do medicamento fitoterápico.

Limitação

Os métodos da revisão, incluindo critérios explícitos de elegibilidade, foram realizados com uma pesquisa abrangente, avaliação realizada em duplicata independente de elegibilidade, avaliação independente do risco de viés, precisão, consistência, objetividade e viés de publicação. Os estudos elegíveis diferem substancialmente no método e nas medidas de resultados. Os componentes exatos das plantas testadas são susceptíveis de ser associados com alguma incerteza. Ainda é relevante a quantidade de ensaios clínicos financiados por indústrias farmacêuticas, nesta revisão 11 dos 16 ensaios receberam auxílio externo.

Comparação com outros autores

Revisões sistemáticas já avaliaram o efeito de plantas em doenças respiratórias. Zhang et al. (2010) avalia plantas medicinais chinesas no tratamento de resfriado comum, declara que não foi possível concluir sobre a efetividade das plantas devido ao alto risco de viés dos estudos incluídos e declara a dificuldade em obtenção de dados padronizados para a intervenção. Karsch-volk et al. (2014) avalia o uso da planta *E.purpurea* na prevenção e tratamento do resfriado comum, conclui os produtos contendo a planta não forneceram benefícios para o tratamento de resfriados e constipações nasais, embora cite que foi possível encontrar em alguns estudos com benefício fraco. O uso da planta para prevenção mostrou-se favorável, no entanto com tendências não significativas, além de potenciais de relevância clínica questionável. Agbabiaka (2008) avalia a eficácia do uso da planta *P.sidoides* no tratamento de bronquite aguda, caracteriza os estudos como sendo adequados e com baixo risco de viés, conclui que com base nas provas apresentadas, que o tratamento com *P.sidoides* foi eficaz em comparação com placebo no tratamento de pacientes com bronquite aguda.

Conclusão

Pode-se concluir que, a planta *E.purpurea* apesar de indicar benefícios para o tratamento das condições no trato respiratório e doenças brônquicas, não pode ter sua efetividade confirmada, pois não há padronização metodológica entre os estudos o que dificulta a análise positiva dos resultados. Já a planta *P.sidooides*, apresentou evidências bastante promissoras na área clínica respiratória. Todos seus estudos apresentaram resultados positivos para o uso da planta e os mesmos apresentaram-se padronizados metodologicamente, tanto na característica de tratamento quanto a forma de avaliação dos desfechos. Deve-se destacar que ambas as plantas tiveram efeitos adversos relatados em seus estudos, principalmente ligados a sintomas do sistema gastrointestinal considerados não grave.

Implicações

Esta é a primeira revisão sistemática que avalia plantas medicinais brasileiras aprovadas na Anvisa para tratar do trato respiratório superior e doenças brônquicas. Destaca-se, que as duas plantas (*M.glomerata* e *M.piperita*) financiadas pelo MS e distribuídas no SUS não possuem estudos clínicos que avaliem sua efetividade e segurança. Ainda, as outras dez plantas incluídas nesta revisão, que possuem registro e estão sendo vendidas e usadas pela população brasileira, não apresentam qualquer benefício científico comprovado em humanos.

Os resultados desta revisão sistemática pretendem auxiliar os médicos na tomada de decisões na prática clínica e ajudar os pacientes que procuram opções de tratamento eficazes e seguros para os sintomas de doenças respiratórias, como a tosse. A revisão pretende destacar também a escassez de ensaios clínicos produzidos no Brasil. Nesta revisão não houve estudos realizados no país. As plantas nativas, não foram nem sequer estudadas em seres humanos. Os dados são provenientes de dados de uso tradicional, não científico, não controlado. Há necessidade de incentivo de pesquisas clínicas realizadas no Brasil, com produtos comercializados aqui, para verificação da efetividade e segurança.

O incentivo ao uso da medicina alternativa deveria ser feito por meio de suporte a projetos de pesquisa bem desenhados, conduzidos sob o aval da Anvisa e não por meio do financiamento de medicamentos que não se conhece seu real valor. É muito importante que o governo brasileiro esteja atento ao processo de seleção dos medicamentos que estão sendo registrados e financiados para uso no sistema público

de saúde. Das 14 plantas selecionadas, apenas duas (*E.purpurea* e *P.sidoides*) apresentaram alguma evidência de benefício com dados que podem ser questionados quanto ao custo do tratamento em si e os efeitos adversos reportados. As duas plantas que pertencem ao elenco de medicamentos financiados pelo SUS não apresentam estudos clínicos que justifiquem seu uso ou sua segurança. Assim, sugere-se revisão do elenco de medicamentos financiados, considerando critérios de efetividade e segurança para melhor aplicação do recurso financeiro destinado a saúde dos cidadãos brasileiros.

REFERÊNCIA

- II Diretrizes brasileiras no manejo da tosse crônica. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 32, supl. 6, Nov. 2006 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006001000002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19 junho 2014.
- ABE, Y. et al. Effectiveness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. **Nippon Rinsho.**, v.52, p.1817-22, 1994.
- AGABABIAKA, T.B.; GUOR, R.; ERNEST, E. Pelargonium sidoides for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. **Phytomedicine**, v.15, n.5, p. 378-385, 2008.
- AKL, E.A. et al. Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. **PloS one**, v.8, n.2, p. e57132, 2013.
- ALA. AMERICAN LUNG ASSOCIATION. **The common cold**. Disponível: <<http://www.lungusa.org/diseases/c&f02/cold.html>> Acesso em 10 dez 2013.
- ALONSO, R. J. Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires: **ISIS**, p.1039, 1998.
- ANON. Review: Petasites hybridus. **Altern.Med.Rev.**v.6, n.2, p.207-109, 2001.
- ARROLL, B.K.T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. **Cochrane database of systematic reviews**, v.3, 2005.
- ARROLL, B. Common cold. **Clinical evidence**, v.15, p.14, 2006.
- ASSIS, M.C.; GIULIETTI, A.M. Diferenciação morfológica e anatômica em populações de "ipecacuanha" -*Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes (Rubiaceae). **Revista Brasileira de Botânica**, v.22, p. 205-216. 1999.
- ATKINSON, M.D.; ATKINSON, E. Sambucus nigra L. **J Ecol**, v.90, p. 895-923, 2002.
- BARRET, B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. **Phytomedicine**, v.10, p. 66-86, 2003.
- BARRET, B., VOHMANN, M., CALABRESE, C. Echinacea for upper respiratory infection. **J Fam Pract.**, v.48, p.628–35, 1999.
- BARROS, L., CARVALHO A.M., FERREIRA, I.C.F.R. Leaves, flowers, immature fruits and leafy flowered stems of Malva sylvestris: A comparative study of the nutraceutical potential and composition. **Food and Chemical Toxicology**, v.48, ed.6, p.1466–1472, 2010.
- BAUER, R., WAGNER, H. Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. In: WAGNER H, FARMASWORTH, N.R. et al. Economic and Medicinal Plant Research. New York: **Academic P.**, p. 253-318, 1991.

BAYTOP, T. **Therapy with medicinal plants in Turkey (Past and present)**. Publications of the Istanbul University, Istanbul, 1984, p.225.

BHUI, K. et al. Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway. **Cancer Lett**, v.282, p.167–76, 2009.

BICKEL, D. et al. Identification and characterization of inhibitors of peptido-leukotriene-synthesis from *Petasites hybridus*. **PlantaMed**, v.60, p.318-322, 1994.

BLUMENTHAL, M. et al. The complete German Commission E monographs. Austin, TX, **American Botanical Council**, 1998.

BOLSER, D.C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**. v.129, n.1, p. 238S-249S, 2006.

BOSKABADY, M.H., RAMAZANI, A.M.; Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). **Journal of Ethnopharmacology** v. 74, p. 83–88, 2001.

BRASIL. **Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil**. 1a Edição. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira, 1929. p.1265.

BRASIL. Resolução CIPLAN Nº 8/88, de 8 março de 1988. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, v. 126, n. 48, p. 3999-4000, mar. 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório final da 10ª Conferência Nacional de Saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1996. 98p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência à criança com infecção aguda**: módulo I. Brasília (DF); 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Política Nacional Portaria nº 3916 de 1998. Dispõe sobre a aprovação da Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1998.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **DOU. Poder Legislativo**, Brasília, DF, 27 jan. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas Públicas de Saúde. Projeto Promoção da Saúde. **Declaração de Alma Ata**. Conferência Internacional sobre cuidados primários de saúde, 6-12 de setembro de 1978; Alma-Ata; USSR: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **AIDPI Atenção às Doenças Prevalentes na Infância**: curso de capacitação: introdução módulo 1/Ministério da Saúde.

Organização Mundial da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. CNS. Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.º 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 48 de 16 de março de 2004. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. **DOU. Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n.º 88 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. **DOU. Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução no. 89 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. **DOU. Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 18 mar. 2004d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução no. 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. **DOU. Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução no. 91 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos. **DOU. Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004f.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares** - PMNPC (Resumo Executivo). Brasília, DF: Ministério da Saúde, fev. 2005.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. IV Edição. Fascículo 6. São Paulo: Editora Atheneu, 2005b. p. 250.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília-DF: **Ministério da Saúde**, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Portaria n.º 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde-PNPIC-SUS. **DOU. Diário Oficial da União**, Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM No. 3.237 de 24 de dezembro de 2007. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde. **DOU. Diário Oficial da União**, Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2007a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Programa nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **A Relação de Plantas Medicinais com Potencial de Utilização no SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **A Relação de Plantas Medicinais com Potencial de Utilização no SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008b.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Instrução Normativa** nº 6, de 23 de setembro de 2008. IN06/2008. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, 2008c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 05, de 11 de Dezembro de 2008, IN05/2008. **Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado**. Brasília, DF, 2008b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.982 de 26 de novembro 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. **DOU. Diário Oficial da União**, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 10 de 09 de Março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013**, ed.8, Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 26 de 14 de Maio de 2014. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. **DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 2014.

BRICKS, L.F.; LEONE, C. Use of medicines by children attending nursery schools. **Revista de saude publica**, v.30, n.6, p.527-535, 1996.

BRIGGS, D.R. The regulation of herbal medicines in Australia. **Toxicology**, v.181-182, p.565-70, 2002.

BRITT, H. et al. Bettering the evaluation and care of health - a study of general practice activity (AIHW Cat. No. GEP-10). **Australian Institute of Health and Welfare**, 2002.

BRUNETON, J. **Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants**. Lavoisier: Paris, 1995.

BURGER, R.A. et al. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. **Int J Immunopharma**, v. 19, p.371–379, 1997.

BYLKA, W. et al. Phytotherapy of respiratory tract diseases. **Wiadomosci lekarskie**, Warsaw, Poland, v. 65, n.2, p.124-131, 2012.

CANO GARCINUÑO, A. et al. Prescription of systemic cold and cough drugs to children 0-13 years old. An unresolved problem. **Anales de pediatria**, Barcelona, Spain: v. 78, n.1, p. 43-50, 2013.

CARUSO, T.J.; PROBER, C.G.; JUNIOR, G.J. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: A structured review. **Clin Infect Dis**, v.45, n.5, p.569-574, 2007.

CHANG, A.B.; GLOMB, W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics : Accp evidence-based clinical practice guidelines. **Chest Journal**, v.129, n.1, p.260-283, 2006.

COHEN, J.P.; PAQUETTE, C.; CAIRNS, C.P. Switching prescription drugs to over the counter. **BMJ (Clinical research ed)**, v.330, n.7481, p.38-41, 2005.

COCBURN, W.C.; ASSAD, F. Some observations on the communicable diseases as public health problems. **Bull Who**, V.49, P.1-9, 1973.

CWIENTZEK U., OTTILLINGER B., ARENBERGER P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised stdy vs.an other ivy leaves extract. **Phytomedicine**, v.18, p.1105-1109, 2011.

DAVE, S., et al. Hexafluoroisopropanol-induced helix-sheet transition of stem bromelain: correlation to function. **Int J Biochem Cell Biol** 2010. v.42, p.938–47.

DE PASCUAL, T.S.; MORENO, D.A., GARCIA-VIGUEIRA, C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. **Int J Mol Sci**, v.11, p. 1679-1703, 2010.

DE SEMET, P.A.G.M. et al. Adverse effects of herbal drugs. **Springer-Verlag**, Berlin, v.2, 1993.

DE SUTTER, A.L.; LEMIENGRE, M.; CAMPBELL, H. Withdrawn: Antihistamines for the common cold. **Cochrane database of systematic reviews**, v.9, 2009.

DE SUTTER, A.L. et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. **Cochrane database of systematic reviews**, v.2, 2012.

DOKO, M.B. et al. Preparation of proteolytic enzyme extracts from *Ananas comosus* L. Merry fruit juice using semipermeable membrane, ammonium sulfate extraction, centrifugation and freeze-drying processes. *Int J Pharm*, 1991. v.76, p. 199-206.

DORSCH, W., et al. Clinical application of extracts from *Echinacea purpurea* or *Echinacea pallida*. Critical evaluation of controlled clinical studies. **Z Arztl Fortbild Jena**, v.90, p.117–22, 1996.

DOUGLAS, R.M. et al. Vitamin C for preventing and treating the common cold. **Cochrane database of systematic reviews**, v.4, 2004.

DUBOIS L.M.A.; OFFER, A.C. Triterpene saponins from Polygalaceae. **Phytochemistry Reviews**, vol. 4, no. 2-3, pp. 139–149, 2005.

EBRAHIM, S. et al. Addressing continuous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. **Journal of clinical epidemiology**, v.66, n.9, p.1014-21, 2013.

EISENBERG, D.M. et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v.280, n.18, p.1569-1575, 1998.

ELDIN, S., DUNFORD, A. **Fitoterapia na atenção primária a saúde**. Editora Manole: São Paulo, 2001.

ENGWERDA, C.R., et al. Bromelain activates murine macrophages and natural killer cells in vitro. **Cell Immunol**, v.210, p.5–10, 2001.

ESTRADA, A. et al. Isolation and evaluation of immunological adjuvant activities of saponins from *Polygala senega* L. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**.v.23, n.1, p. 27-43, 2000.

FLANNERY, M.A. From rudbeckia to echinacea: the emergence of the purple cone flower in modern therapeutics. **Pharm Hist.**, v.41, p.52-9, 1999.

FONSECA, C.B.; GRISI, S. Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, and recurrent wheezing: what is the relationship? **Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo**, v.58, n.1, p.39-48, 2003.

FUSCH, S.C. et al. Duration of day-care attendance and acute respiratory infection. **Cad Saúde Pública**, v.12, p.133-140, 1996.

GASPARETTO, J.C. et al. *Mikania glomerata* Spreng. e *M. laevigata* Sch. Bip. ex Baker, Asteraceae: estudos agronômicos, genéticos, morfoanatômicos, químicos,

farmacológicos, toxicológicos e uso nos programas de fitoterapia do Brasil. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.20, n.4, p. 627-640, 2010.

GOLDMAN, R. (Canadian Paediatric Society). Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth. **Paediatr Child Health**, Canadá, v.16, n.7, p.564-566, 2011.

GOMES-CARNEIRO, M.R. et al. Mutagenicity testing (+/-) camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay. **Mutation Research**, v.416, p.129-136, 1998.

GOTO, M. et al. Uterus-contracting ingredients in plants. **Takeda Kenkyusho Nempo**, 16:21, 1957.

GRAHAM, N.M.H. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. **Epidemiol Ver**, v.12, p.149-178, 1990.

GUNN, V.L. et al. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. **Pediatrics**, v.108, n.3, p.E52, 2001.

GURGEL, C.B.F.M. A fitoterapia indígena do Brasil colonial (os primeiros dois séculos). In: Encontro Regional de História, 11., 2004. Anais eletrônicos... Rio de Janeiro: UFF, 2004. Disponível em: <<http://www.uff.br/ichf/anpuhrio/Anais>>. Acesso em: 18 maio.2014.

GWALTNEY, J.M. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. **The American journal of medicine**, v.112, n.6A, p.13-18, 2002.

HAIDVOGL M., HEGER M. Treatment effect and safety of EPs 7630 solution in acute bronchitis in childhood. Report of a multicentre observational study. **Phytomedicine** (Suppl VI), 2007.

HAY, A.D.; WILSON, A.D. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. **The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners**, v.52, n.478, p.401-409, 2002.

HARRINGTON, P.; SHEPHERD, M.D. Analysis of the movement of prescription drugs to over-the-counter status. **Journal of managed care pharmacy**, v.8, n.6, p.499-508, 2002.

HIGGINS, J.P.T; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.

HOBBS, C. Echinacea: a literature review. **HeralGram**, v.30, p. 33-48, 1994.

HOFMANN, D., HECKER, M., VOLP, A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. **Phytomedicine**, v.10, p.213-20, 2003.

HULISZ, D. Efficacy of zinc against common cold viruses: An overview. **J Am Pharm Assoc**, v.44, n.5, p.594-603, 2004.

JEVDJOVIĆ, R.; MALETIĆ, R. Effects os application of certain types of fertilizers on anise seed yield and quality. **Journal of Agricultural Sciences**. v. 51. n. 02. p. 117-122, 2006.

JOHNSTON, B.C. et al. Improving the interpretation of quality of life evidence in meta-analyses: the application of minimal important difference units. **Health and quality of life outcomes**, v.8, p.116, 2010.

JUERGENS, U.R et al. Antiinflammatory effects of eucalyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. *European Journal of Medical Research*,v.3,p.407–412, 1998.

JUERGENS, U.R., STOBBER, M., VETTER, H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes in vitro. **European Journal of Medical Research**., v. 3, p.508–510, 1998.

JULIEN, J., et al. Extracts of the ivy plant *Hedera helix* and their anthelmintic activity on the liver flukes. **Planta Med.**, v.51, p.25-32, 1985.

KARLSEN, M. et al. Bromelain treatment leads to maturation of monocyte-derived dendritic cells, but cannot replace PGE(2) in a cocktail of IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and PGE(2). **Scand J Immunol**, v.74, p135–43, 2011.

KARSCH-VOLK, M. et al. Echinacea for preventing and treating the common cold Echinacea for preventing and treating the common cold (Review). **The Cochrane Collaboration**, 2014

KATSELIS, G.S. et al. Adjuvant activities of saponins from the root of *Polygala senega* L. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, vol. 85, n. 11, p. 1184–1194, 2007.

KAYSER O., KOŁODZIEJ H., KIDERLEN A.F. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. **Phytother. Res.**, v.15, p.122–6, 2001.

KNAPP, L. Fitoterapia abre novos campos de pesquisa. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 18 set. 2001. Caderno 1, p. 6.

KOŁODZIJ, H. et al. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. **Phytomedicine** 10 (Suppl. IV): 18–24, 2003.

KOŁODZIJ, H. et al. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. **Phytomedicine**; 14 (Suppl. VI): 9–17, 2007.

KUEHN, B.M. Debate continues over the safety of cold and cough medicines for children. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v.300, n.20, p.2354-6, 2008.

KUMAR, B. et al. Ethnopharmacological approaches to wound healing—exploring medicinal plants of India. *J Ethnopharmacol*, v.114, p.103–113, 2007.

LAMEIRA, O.A. **Cultivo da ipecacuanha [*Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes]**. Belém: Embrapa Amazônia Oriental. 2002. p.1-4. (Circular Técnica n.28).

LAUDE, E.A., MORICE, A.H., GRATTAN, T.J. The antitussive effects of menthol, camphor and cineole in conscious guinea-pigs. *Pulmonary Pharmacology*. 1994. v.7, ed.3, p.179–184.

LEOWSKI, J. Mortality from acute respiratory infection in children under 5 years of age: global estimates. **World Health Stat Q.**, v.39, p. 138-144, 1986.

LEFEBVRE, C.; MANHEIMER, E.J.G. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**. Disponível em: www.cochrane-handbook.org. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2011.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002. p.484.

LUETTING, B. et al. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan from the plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. **J Natl Cancer Inst.**, v.81, p.669–75, 1989.

MALLET, P. et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. **PloS one**, v.6, n.7, p. e22792, 2011.

MARTINS, E.R. et al. **Plantas medicinais**. Viçosa: Editora UFV: Universidade Federal de Viçosa, 2000. 220p.

MATTHYS H. et al. Pelargonium sidoides preparation (EPs7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. **Phytomedicine**, 2007 (Suppl VI).

MAURER, H.R. et al. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. **Cell Mol Life Sci**, v.58, p.1234–45, 2001

MCKAY, D.L., BLUMBERG, J.B. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.) **Phytotherapy. Research**. v.20, n.8, p.619-633, 2006.

MELCHART, D. et al. Immunomodulation with *Echinacea*—a systematic review of controlled trials. *Phytomedicine*, v.1, p. 245-54, 1994.

MELCHART, A. et al. Results of five randomized studies on the immunomodulatory activity of preparations of Echinacea. *J Alt Compl Med*, v.1, p.145–60, 1995.

MITRA, A. et al. The natural history of acute upper respiratory tract infections in children. **Primary health care research & development**, v.12, n.4, p.329-334, 2011.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann Intern Med.**, v.151, n.264, 2009.

MONTORI, V. et al. Advanced topics in Systematic Reviews. Fixed-effects and random-effects models. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D Users' Guides to the Medical Literature: **A Manual for Evidence-Based Clinical Practice McGraw-Hill**, 2008 .

MOURDI, N. et al. Mucolytic drugs: towards a contraindication in infants. **Archives de pediatrie** : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie, v.17, n.6, p.735-736, 2010.

NETZEL, M. et al. The excretion and biological antioxidant activity of elderberry antioxidants in healthy humans. **Food Res International**, v.38, p. 905-910, 2005.

NEWALL, C et al. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. **The Pharmaceutical Press**, Londres, 296p, 1996.

OLIVEIRA, F. et al. Morfodiagnose do guaco - *Mikania glomerata* Sprengel - Compositae. **Rev Cienc Farm.** v.7, p.17-26, 1985.

OLIVEIRA, F., et al. Morfodiagnose do axófito do guaco: *Mikania glomerata* Sprengel. **Rev Cienc Farm.**, v.8, p.11-24, 1987.

OLIVEIRA, M.E.; MARTINS, M. When and where to find a pitviper: activity patterns and habitat use of the lancehead, *Bothrops atrox*, in central Amazonia, Brazil. **Herpetol. Nat. Hist.** v.8, n.2, p.101-110, 2001.

PAIVA, M.A.S. Infecções de vias aéreas superiores. In: Reis, F.J.C., Silva, F.A.A. **Manual de Pneumologia Pediátrica**. Rio de Janeiro 1990. p.1-12.

PIMON-DAVID, J. et al. Research of antifungal activity from several active principle extracts from climbing ivy: *Hedera helix*. **Ann. Pharm. Fr.**, v.38, p.545-549, 1980.

PUCKNER, W.A. Echinacea considered valueless: Report of the council on pharmacy and chemistry. **Journal of the American Medical Association**, p.1836, 1909.

PRATTER, M.R. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v.129, n.1, p.72-74, 2006.

RAMANUJA, S.; KELKAR, P.S. The approach to pediatric cough. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 105, n.1, p.3-8, 2010.

REUTERS. Brasil terá primeiro banco de dados de plantas medicinais. Folha Online, Brasil, Brasília: 2002. Disponível em: <http://www.uol.com.br/folha/reuters/ult112u12329.shl>>. Acesso em: 07 jan 2014.

RODRIGUES, V.M. et al. Supercritical extraction of essential oil from aniseed (*Pimpinella anisum* L.) using CO₂: solubility, kinetics, and composition data. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, p.1518-23, 2003.

ROXAS, M.; JURENKA, J. Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. **Altern Med Ver**, v. 12, p.25-48, 2007.

ROWAN, A.D., BUTTLE, D.J.; BARRET, A.J. The cysteine proteinases of the pineapple plant. *Biochem J*, 1990. v.266, p. 869-875.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre tosse. **J Pneumol.**, v.24, n.1, p.1S-10S, 1998.

SCHECHTER, M.; MARANGONI, D.V. **Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 263-71.

SCHROEDER, K.; FAHEY, T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. **Cochrane Database Syst Rev.**, v.18, n.4, 2004.

SEN, E.F. et al. Effects of safety warnings on prescription rates of cough and cold medicines in children below 2 years of age. **British journal of clinical pharmacology**, v.71, n.6, p. 943-950, 2011.

SHIELDS, M.D. et al. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. **Thorax**, v.63, n.3, 2008.

SHIKI, Y. et al. The effect of glycyrrhizin on lysis of hepatocyte membranes induced by anti-liver cell membrane antibody. **J Gastroenterol Hepatol**, v.7, p.12-6, 1992.

SIMÕES, C. M. O. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. rev. ampl. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, cap. 1, p. 14-28, 2003.

SMITH, S.M.; SCHROEDER, K.; FAHEY, T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 8, 2012.

SUARA, R.O; JUNIOR, C.J. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. **Antimicrob Agents Chemother**, v.48, n.3, p.783-790, 2004.

SUISSA, S. Binary methods for continuous outcomes: a parametric alternative. **Journal of clinical epidemiology**, v.44, n.3, p.241-8, 1991.

TAUSSIG, S.; BATKIN, S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. Na update. *Journal Of Ethnopharmacology*, 1988, p.191-203

THOMET, O.A et al. Anti-inflammatory activity of an extract of *Petasites hybridus* in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*, v.2, p.997-1006, 2002.

THORLUND, K. et al. Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis—a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. *Res Syn Meth*, v.2, p.188-203, 2011.

TORRES, S.B. Teste de envelhecimento acelerado em sementes de erva-doce. *Revista Brasileira de Sementes*, v.26 n.2, p.20-24, 2004.

TRIGG, J.K. Evaluation of a eucalyptus-based repellent against *Anopheles* spp. in Tanzania. *Journal of American Mosquito Control Association*, v.12, p. 243–246, 1996.

TRUTE, A. et al. In vitro anti-spasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med.*, v.63, p.125-129, 1997.

VAN, B.N. et al. Anti-inflammatory effect of *Inonotus obliquus*, *Polygala senega* L., and *Viburnum trilobum* in a cell screening assay. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.125, n.3, p. 487–493, 2009.

VAN WYK, E.; WINK, M. **Medicinal Plants of the World**. Portland: Timber Press, Inc, 2004.

VELOSO, H.P. As condições ecológicas da *Cephaelis ipecacuanha* Rich. Memórias do Instituto **Oswaldo Cruz**, v. 45, p.361-372, 1947.

VICKERS, A. Recent advances: complementary medicine. **BMJ (Clinical research ed)**, v.321, p.683-686, 2000.

WEALTH OF INDIA. Publication and Information Directorate. **CSIR**: New Delhi, India, vol. I–XI, 1985.

WHO. (World Health Organization). A programme for controlling respiratory infections in children: memorandum from a WHO meeting. **WHO**, v. 62, p.47-58, 1984.

WHO. (World Health Organization). Programme for the control of acute respiratory infections ¾ fifth programme report 1990-1991. Geneva: **WHO**, 1992.

WHO. (World Health Organization). WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: **WHO**, v.2, 1997.

WHO. (World Health Organization). National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: Report of a WHO global survey. **WHO Library Cataloguing-in-Publication**. 2005. Disponível em:

<http://appswho.int/medicinedocs/pdf/s7916e/s7916epdf> (Accessed 7 June 2014)
Acesso em:15 de maio de 2014.

WIDDICOMBE, J.G.; ERNEST, E. Clinical cough V: complementary and alternative medicine: therapy of cough. **Handbook of experimental pharmacology**, v.187, p.321-342, 2009.

WU, X.; CAO, G.; PRIOR, R.L. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. **J Nutr**, v.132, p. 1865-1871, 2002.

YOSHIKAWA, M. et al. Effects of glycyrrhizin on immune-mediated cytotoxicity. **J Gastroenterol Hepatol**, v.12, p.243-8, 1997.

ZHANG, X. et al. Chinese medicinal herbs for the common cold (Review).The **Cochrane Collaboration**, 2010.

ARTIGOS INCLUÍDOS

BEREZNOY, V. et al. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Altern Ther Health Med**, v.9, n.5, p.68-79, 2003.

BRINKEBORN, R.M.; SHAH, D.V.; DEGENRING, F.H. Echinaforce® and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. **Phytomedicine**. v.6, n.1, p.1-5, 1999.

CHUCHALIN, A. G. et al. Treatment of acute bronchitis in adults with a pelargonium sidoides preparation (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Explore: The Journal of Science & Healing**, v.6, n.1, p. 437-445, 2005.

GOEL, V. et al. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 29, p.75-83, 2004.

GRIM, W.; MULLER, H.H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. **American Journal of Medicine**, v.106, n.2, p.138-143, 1999.

JAWAD, M. et al. Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 7p, 2012.

KAMIN, W. et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 48, n.3, p. 184-191, 2010.

KAMIN, W. et al. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents. **Pediatrics International**, v.54, n. 2, p. 219-226, 2012.

LIZOGUB, V. G. et al. Efficacy of a Pelargonium Sidoides Preparation in Patients With the Common Cold: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Explore: The Journal of Science and Healing**, v.3, n.6, p.573-584, 2007.

MATTHYS, H.; HEGER, M. EPs (R) 7630-solution - an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. **Phytomedicine**, v. 14, p. 65-68, 2007.

MATTHYS, H. et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides. **Current Medical Research and Opinion**, v. 26, n.6, p. 1413-1422, 2010.

O'NEIL, J. et al. Effects of echinacea on the frequency of upper respiratory tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of Allergy, Asthma, & Immunology**, v.100, n.4, p. 384-388, 2008.

SCHULTEN, B. et al. Efficacy of Echinacea purpúrea in patients with a common cold. **Arzneim-Forsch/Drug Res.**, v.51, n.11, p.563-568, 2001.

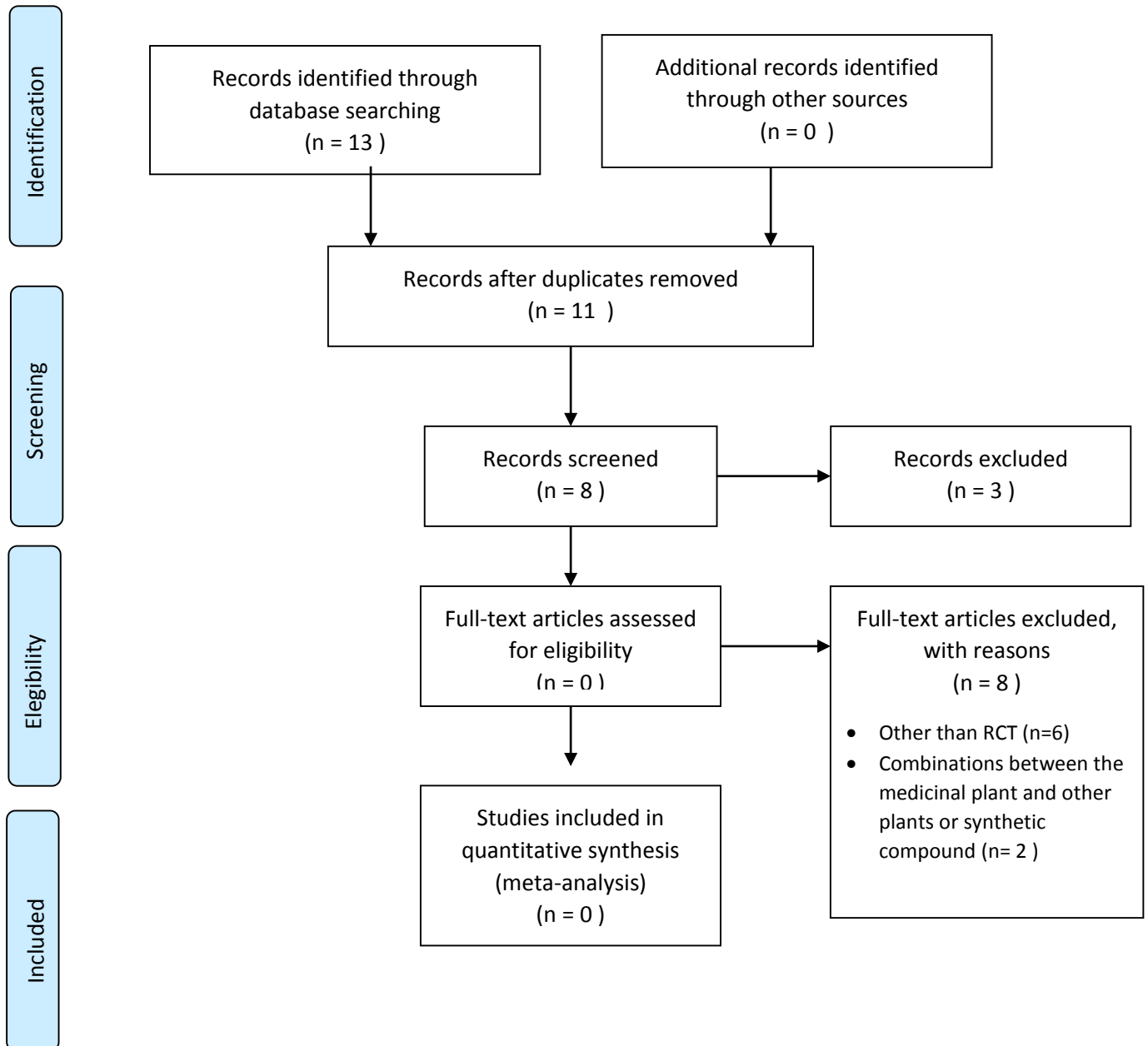
SPERBER, S.J. et al. Echinacea purpúrea for prevention of Experimental Rhinovirus Colds. **Clinical Infectious Disease**. v.38, p.1367-1371, 2004.

TAYLOR, J. A. et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial." **JAMA: Journal of the American Medical Association**, v. 290, n.21, p. 2824-2830, 2003.

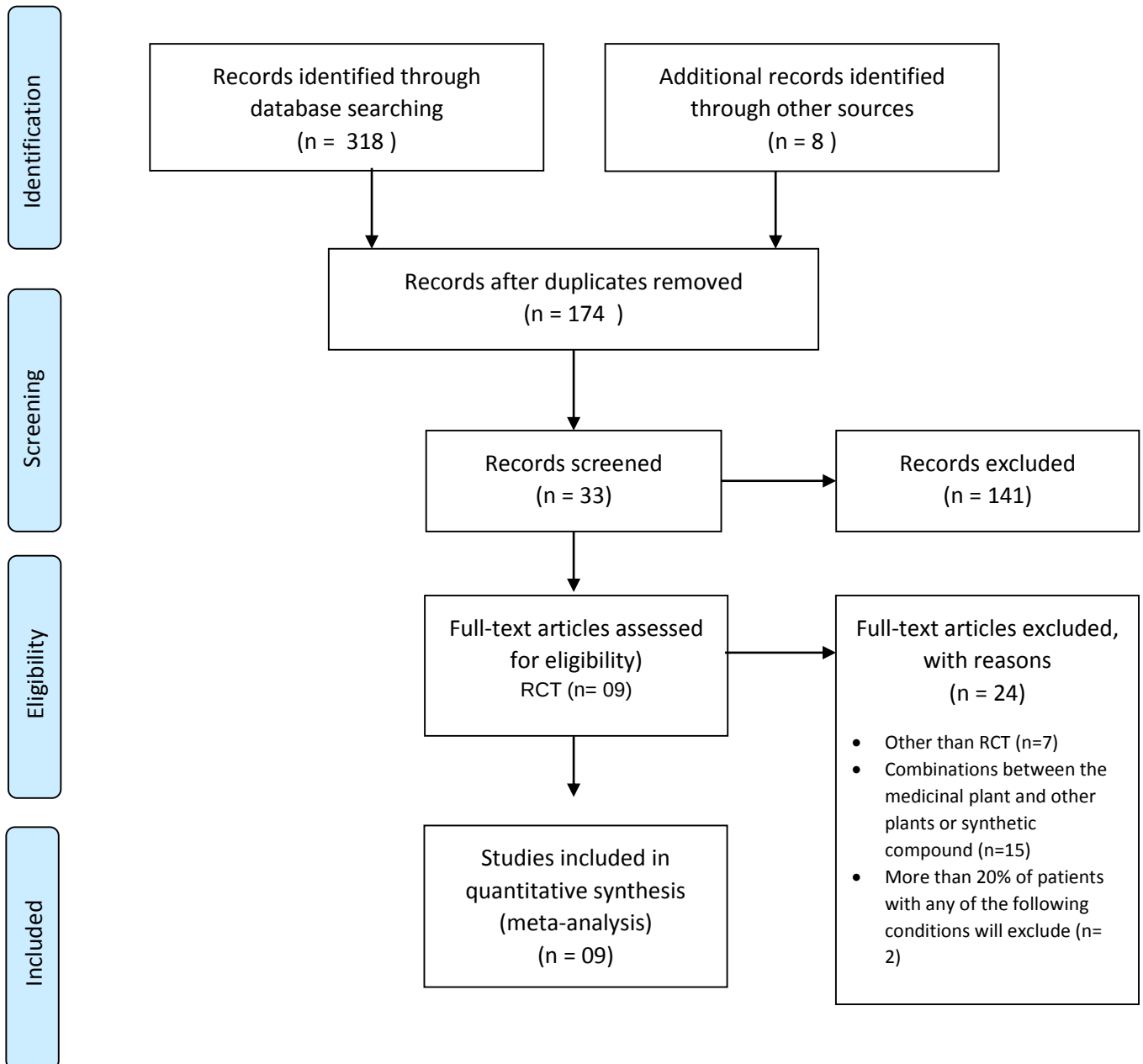
VALE, Y.; SOUSA, A. Cresce consumo de fitoterápicos. Set.2013. Disponível em: <http://impressaodigital126.com.br/?p=14136>>Acesso em 15 de maio 2014.

WEBER, W. et al. Echinacea purpurea for prevention of upper respiratory tract infections in children. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.11, n.6, p.1021-1026, 2005.

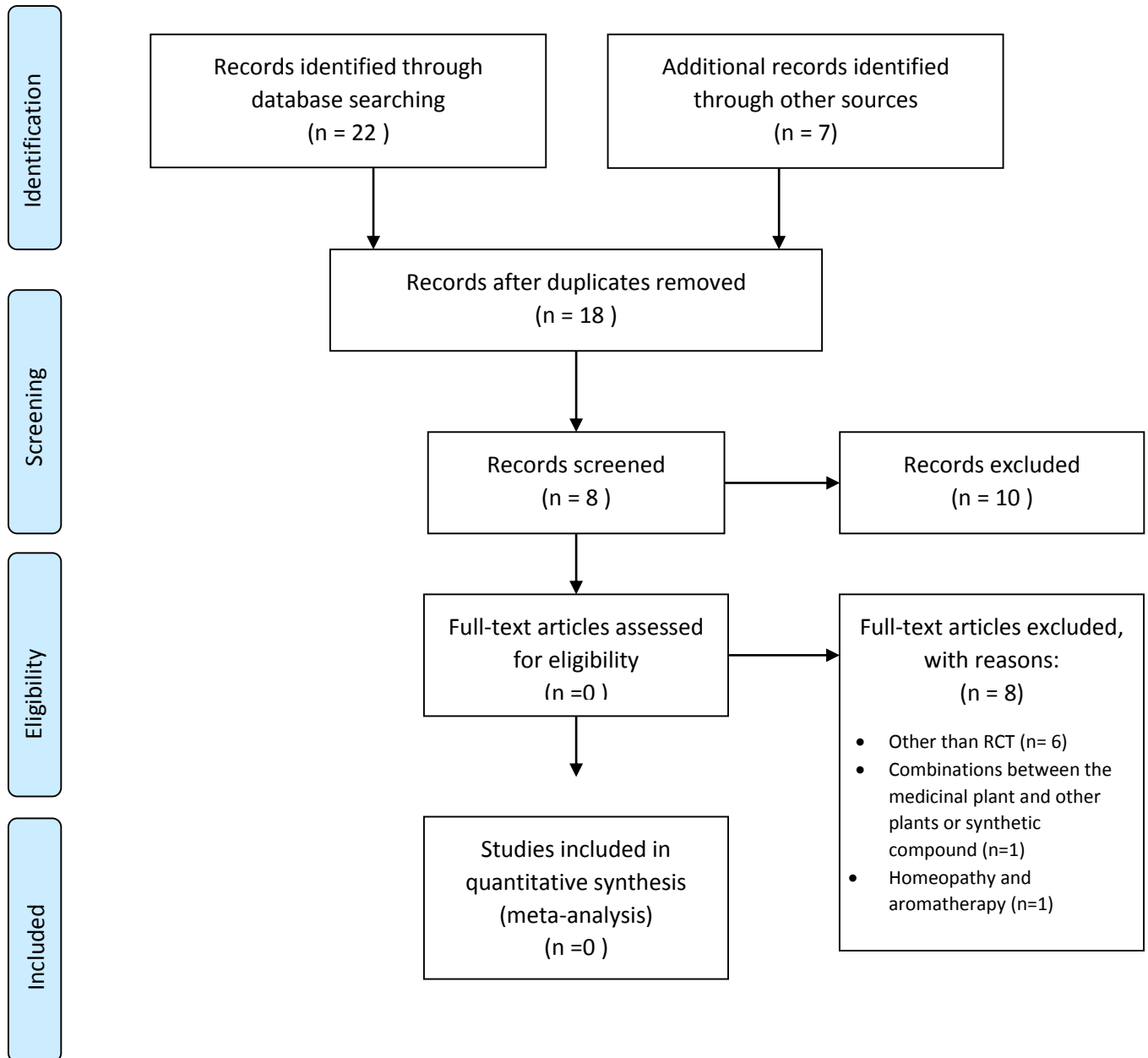
APÊNDICE A – Flow Diagram - *Ananas comosus*



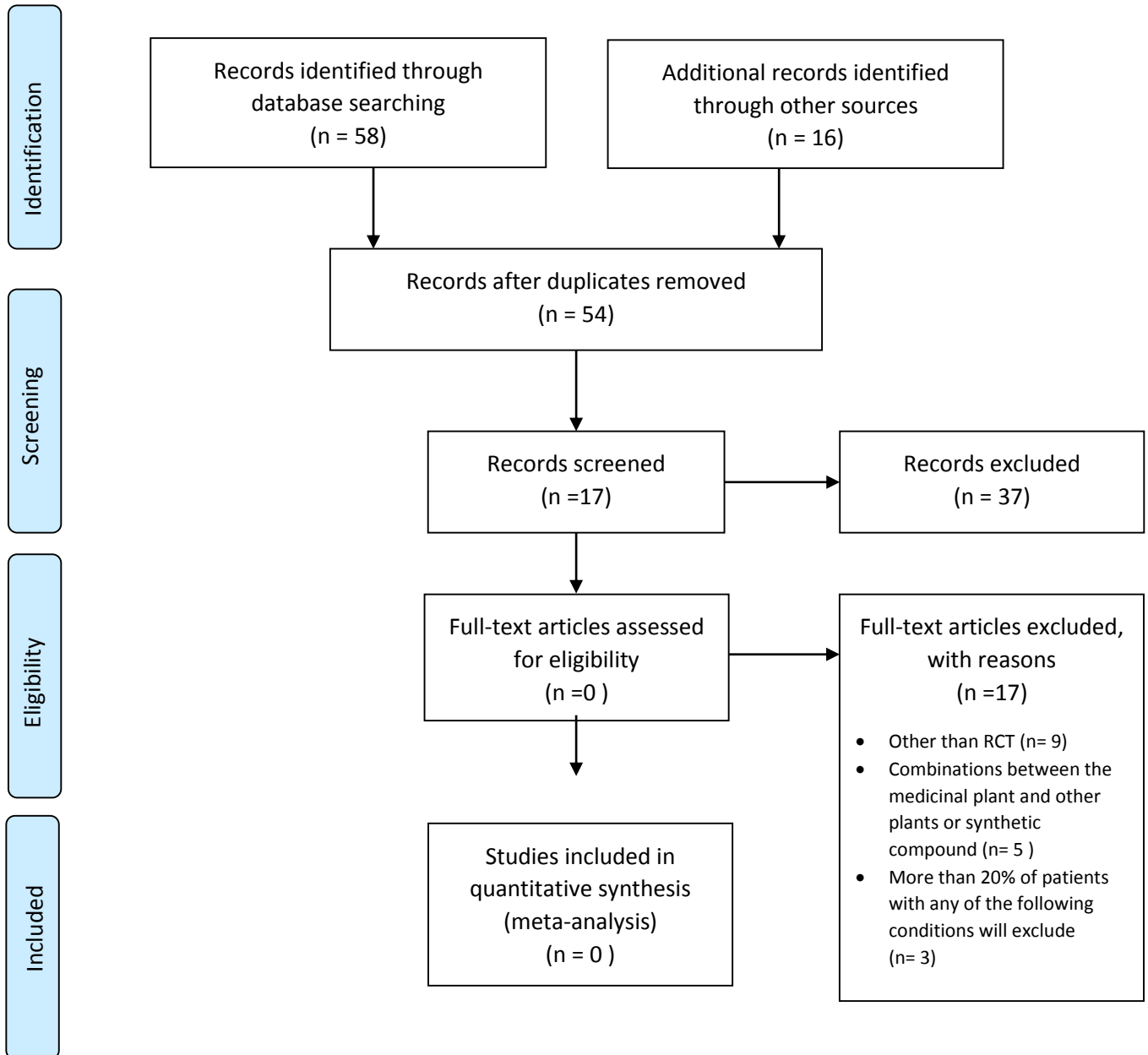
APÊNDICE B - Flow Diagram: *Echinacea purpurea* Moench



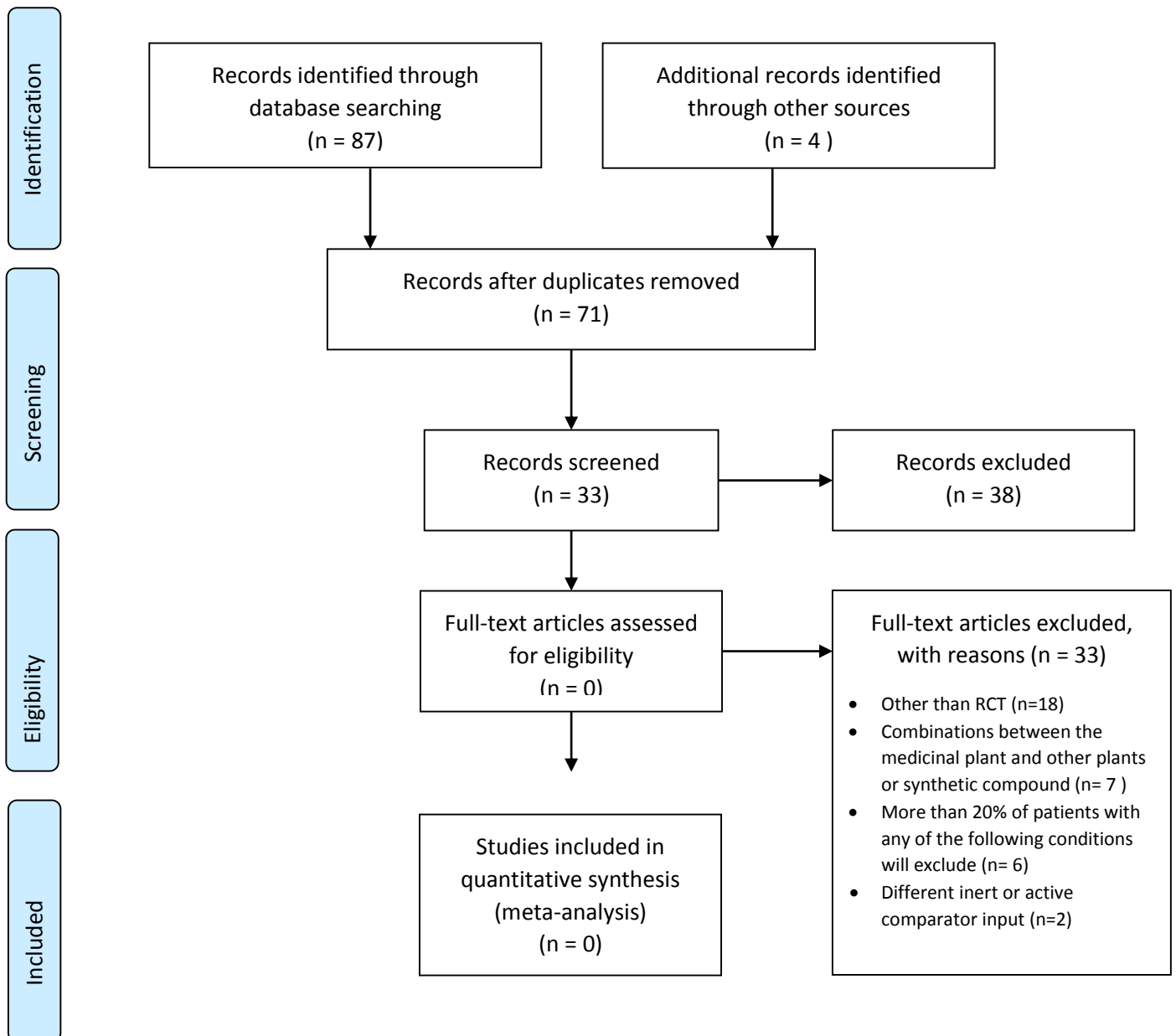
APÊNDICE C- Flow Diagram: *Eucalyptus globules*



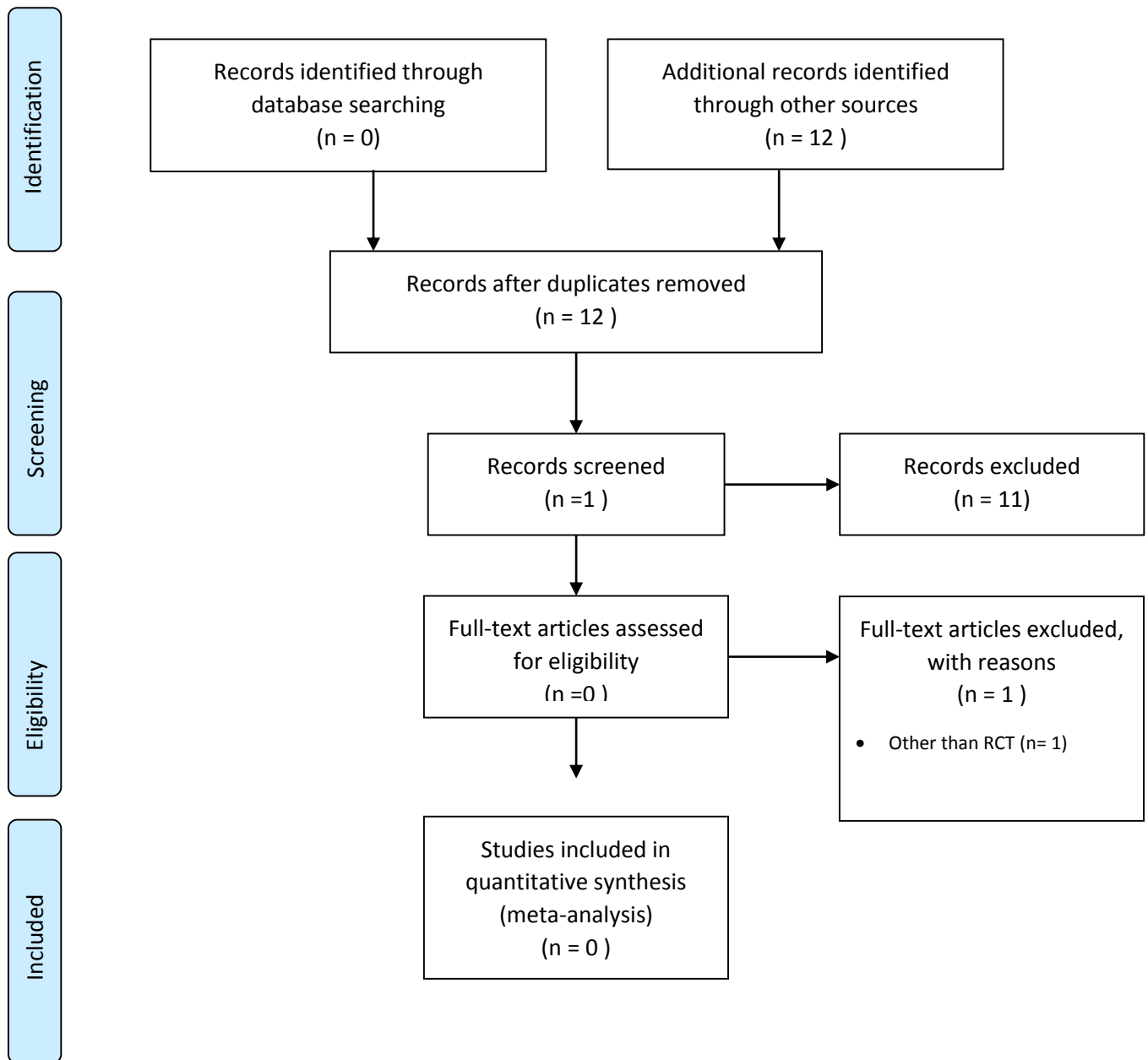
APÊNDICE D - Flow Diagram: *Glycyrrhiza glabra* L.



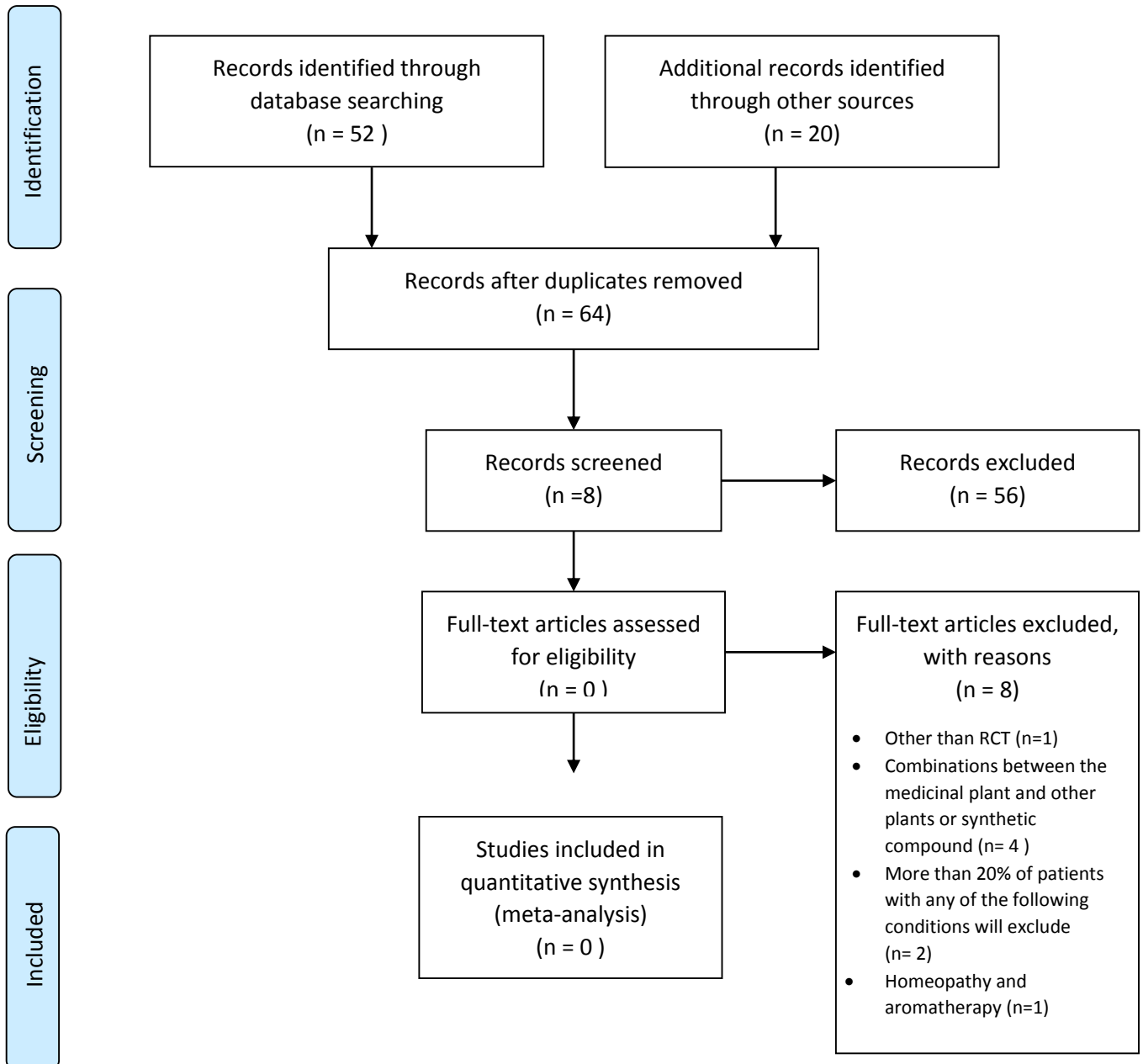
APÊNDICE E - Flow Diagram: *Hedera helix* L.



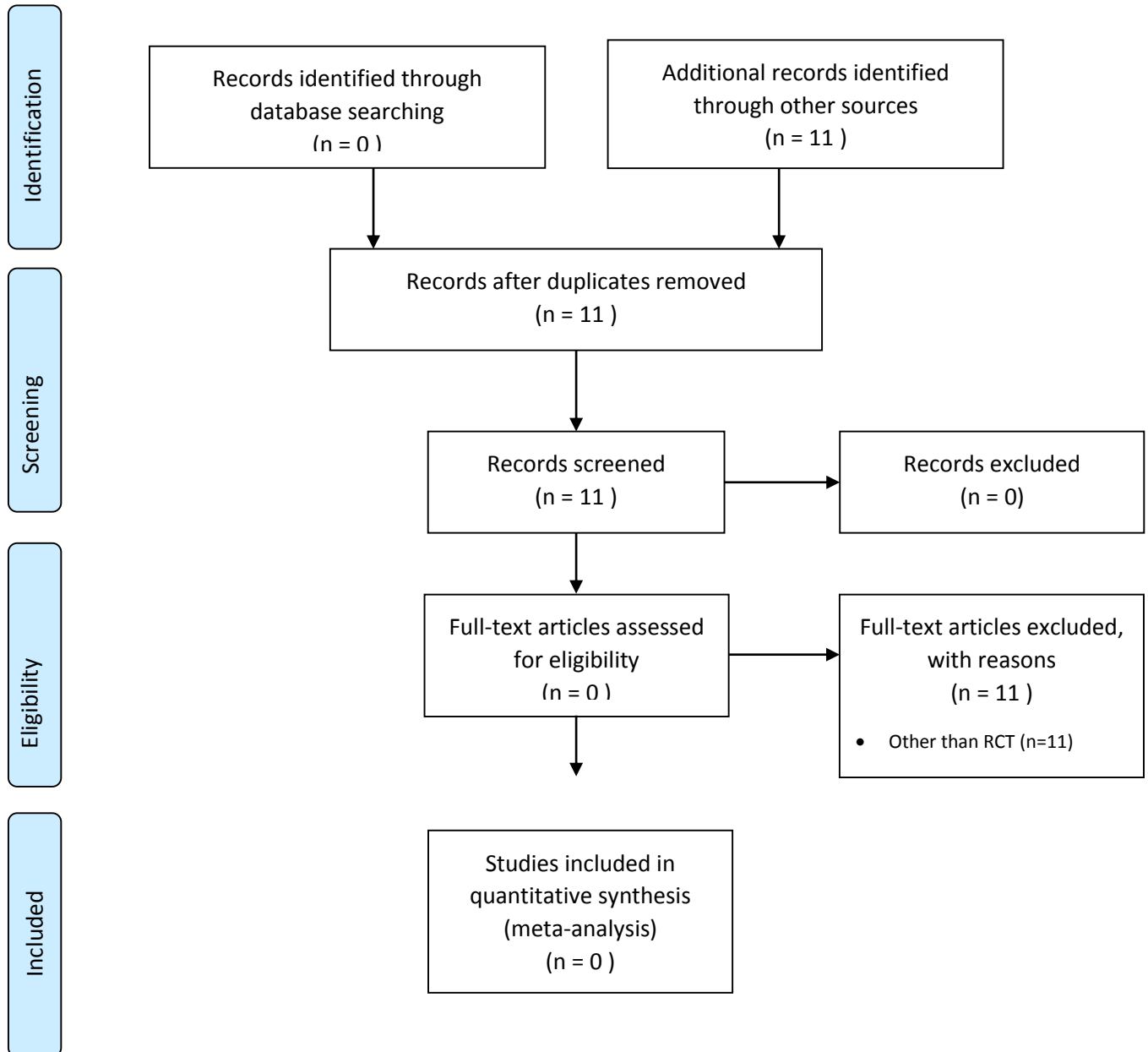
APÊNDICE F - Flow Diagram – *Malva sylvestris* L.



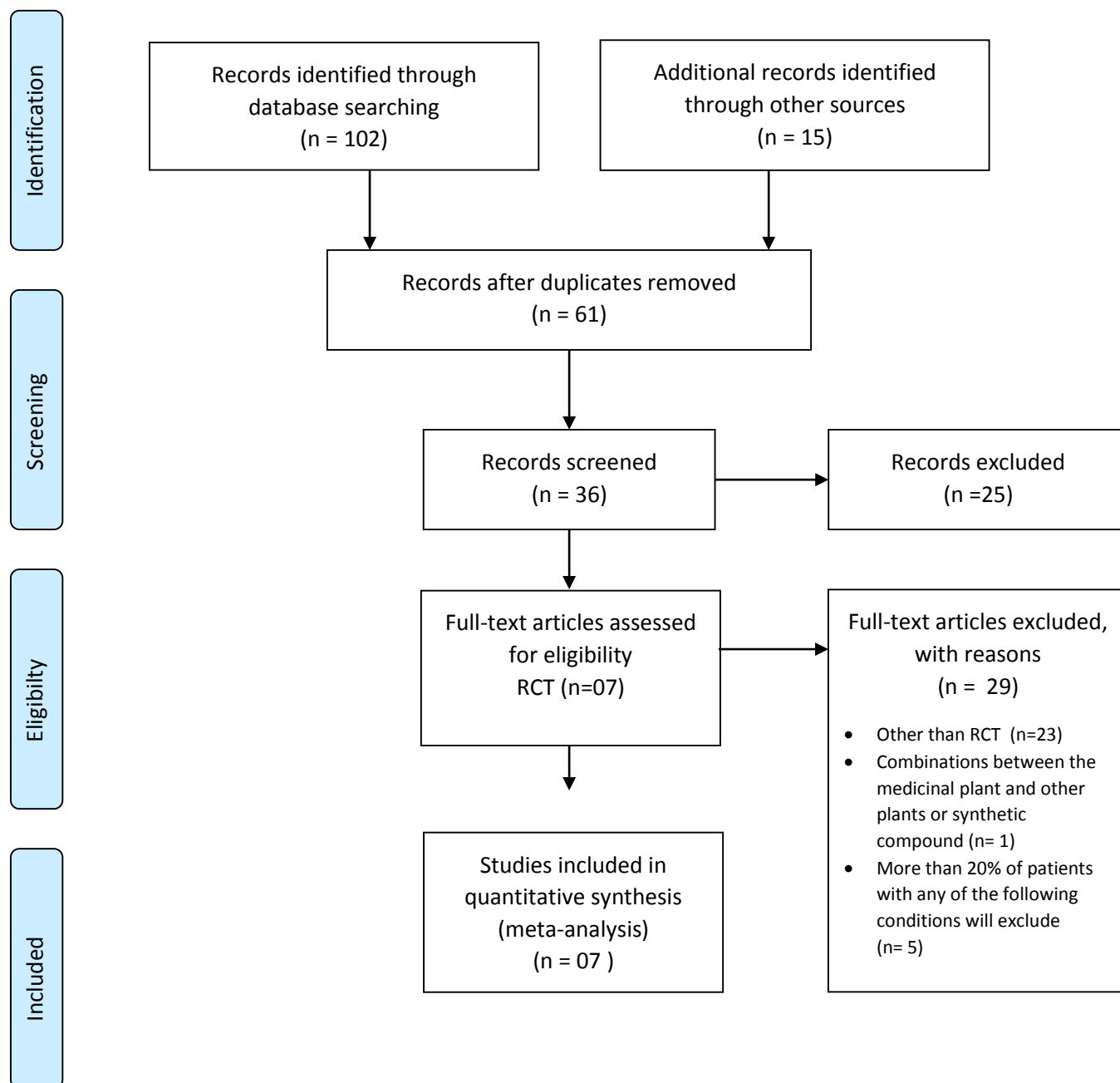
APÊNDICE G - Flow Diagram - *Mentha spp** (*M. piperita* or *M. villosa*)



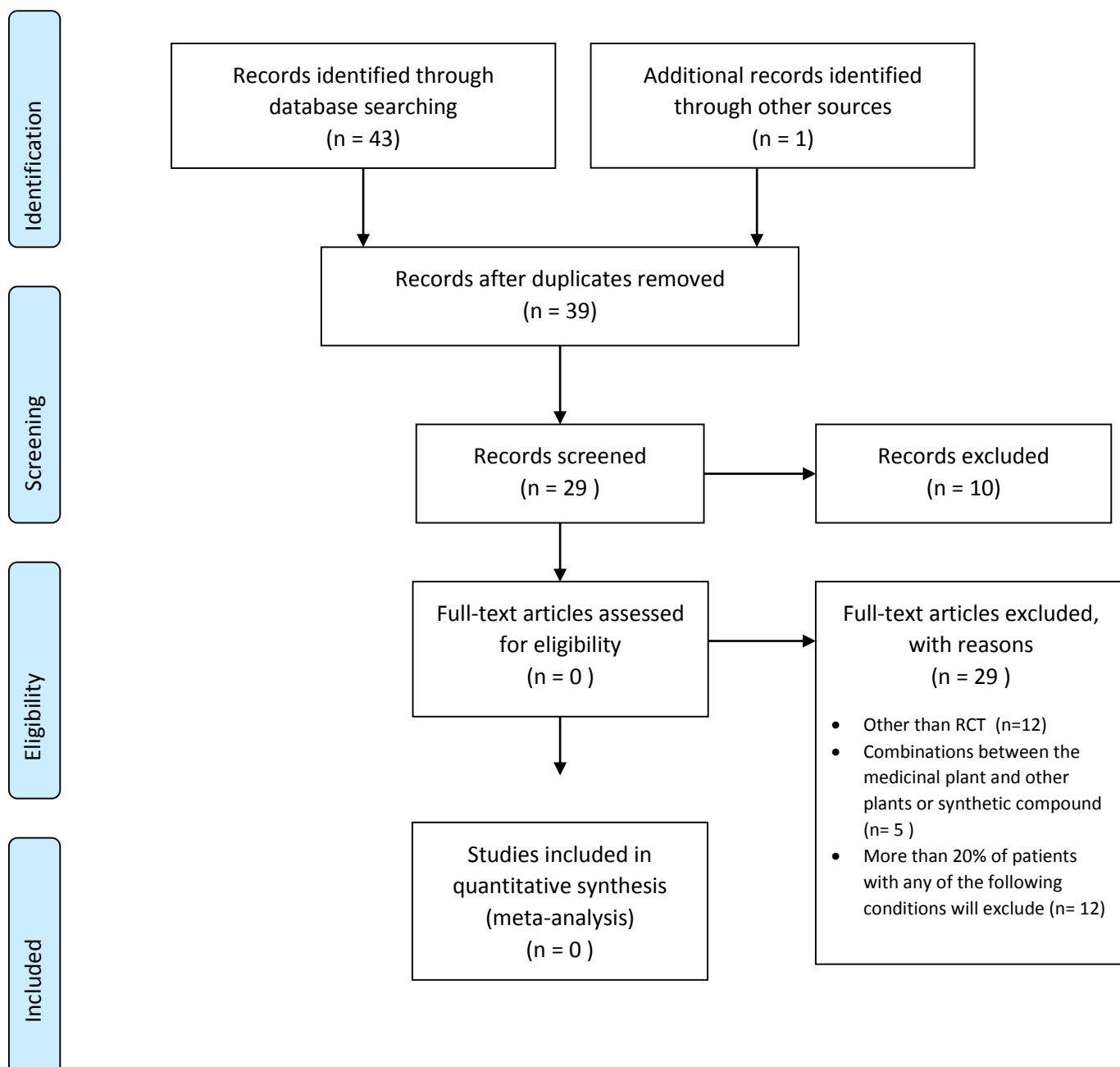
APÊNDICE H - Flow Diagram: *Mikania spp (*M. glomerata* or *M. laevigata*)**



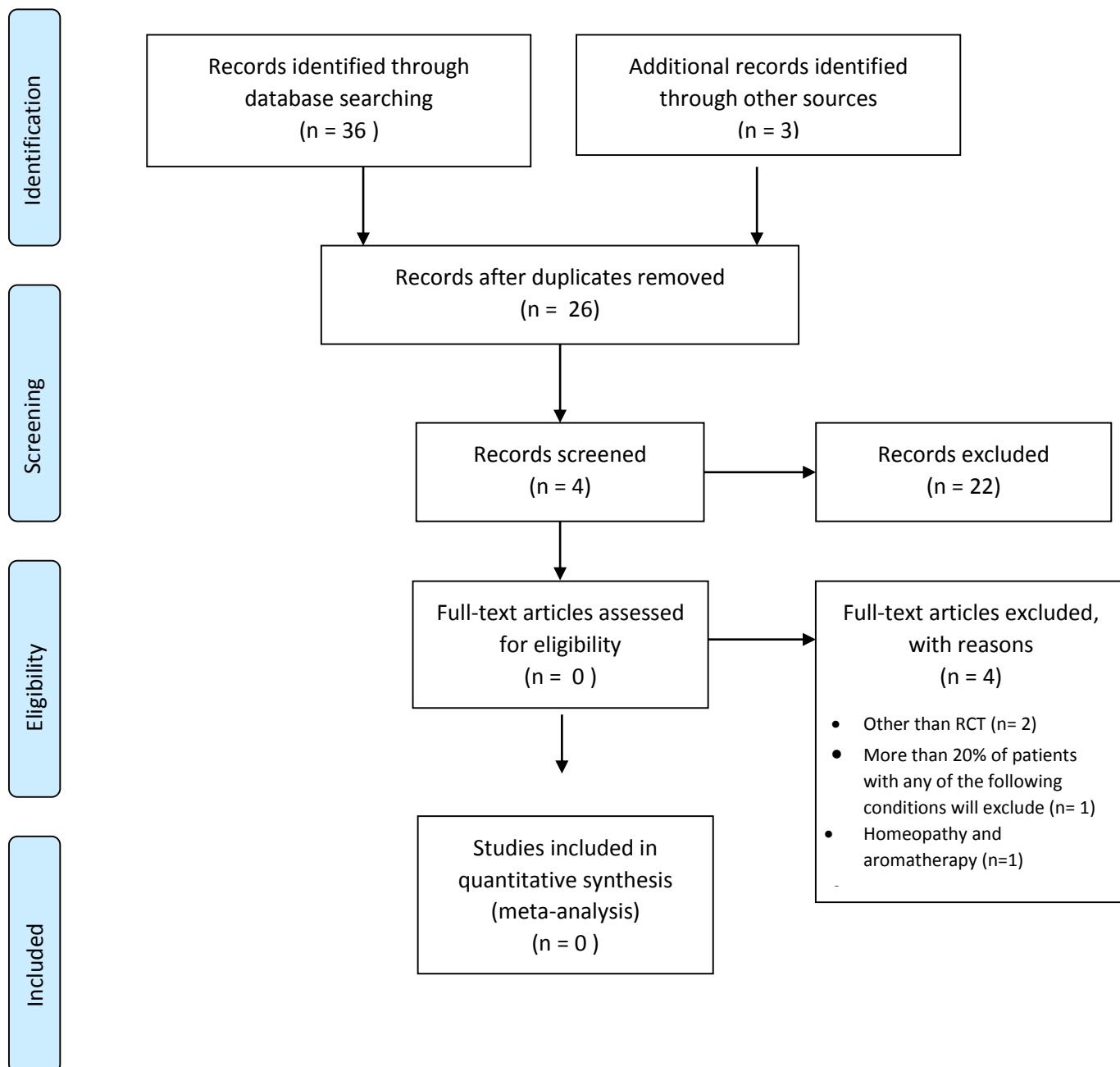
APÊNDICE I - Flow Diagram: *Pelargonium sidoides* D.C.



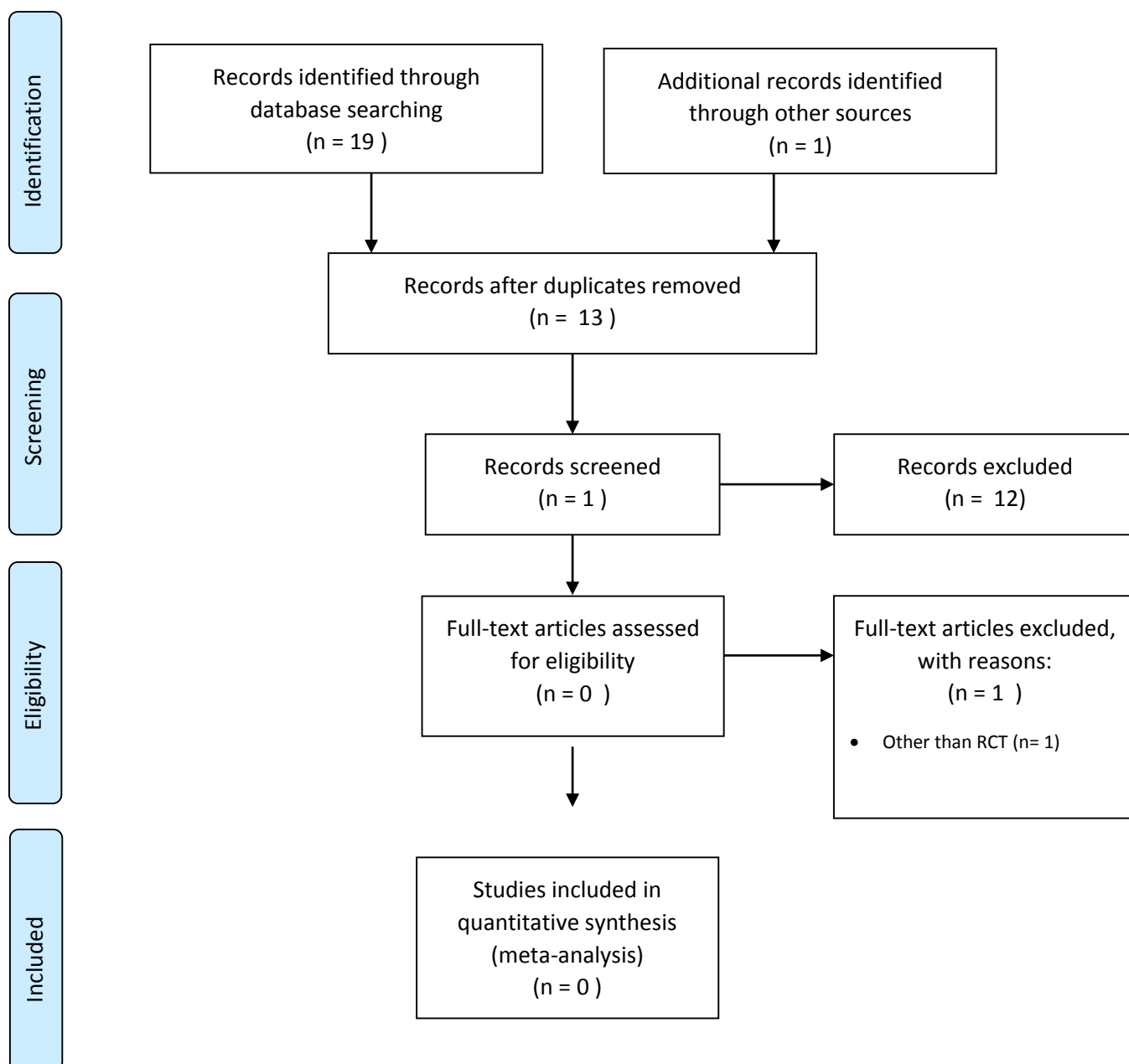
APÊNDICE J - Flow Diagram: *Petasites hybridus* L.



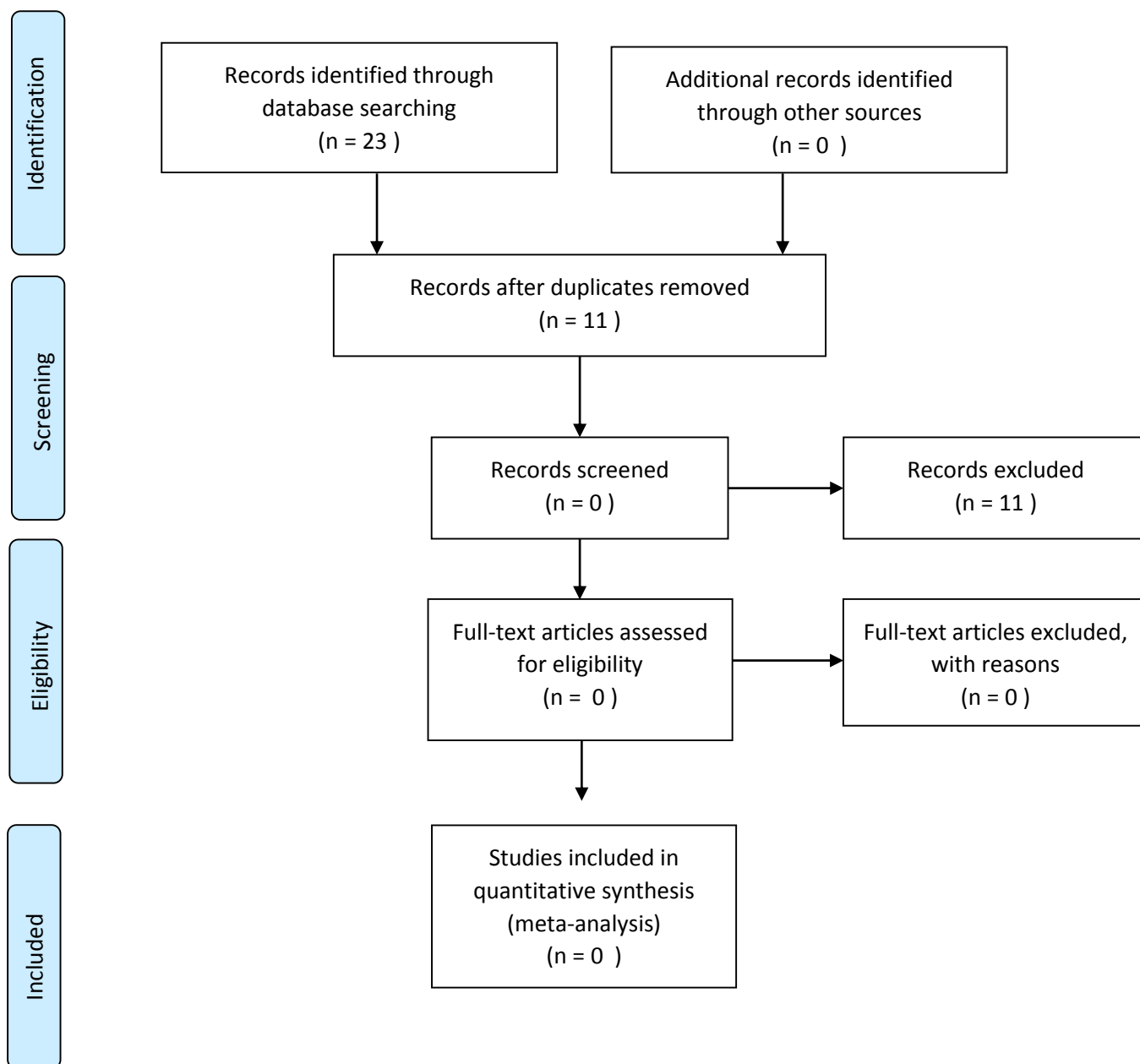
APÊNDICE K - Flow Diagram: *Pimpinella anisum*



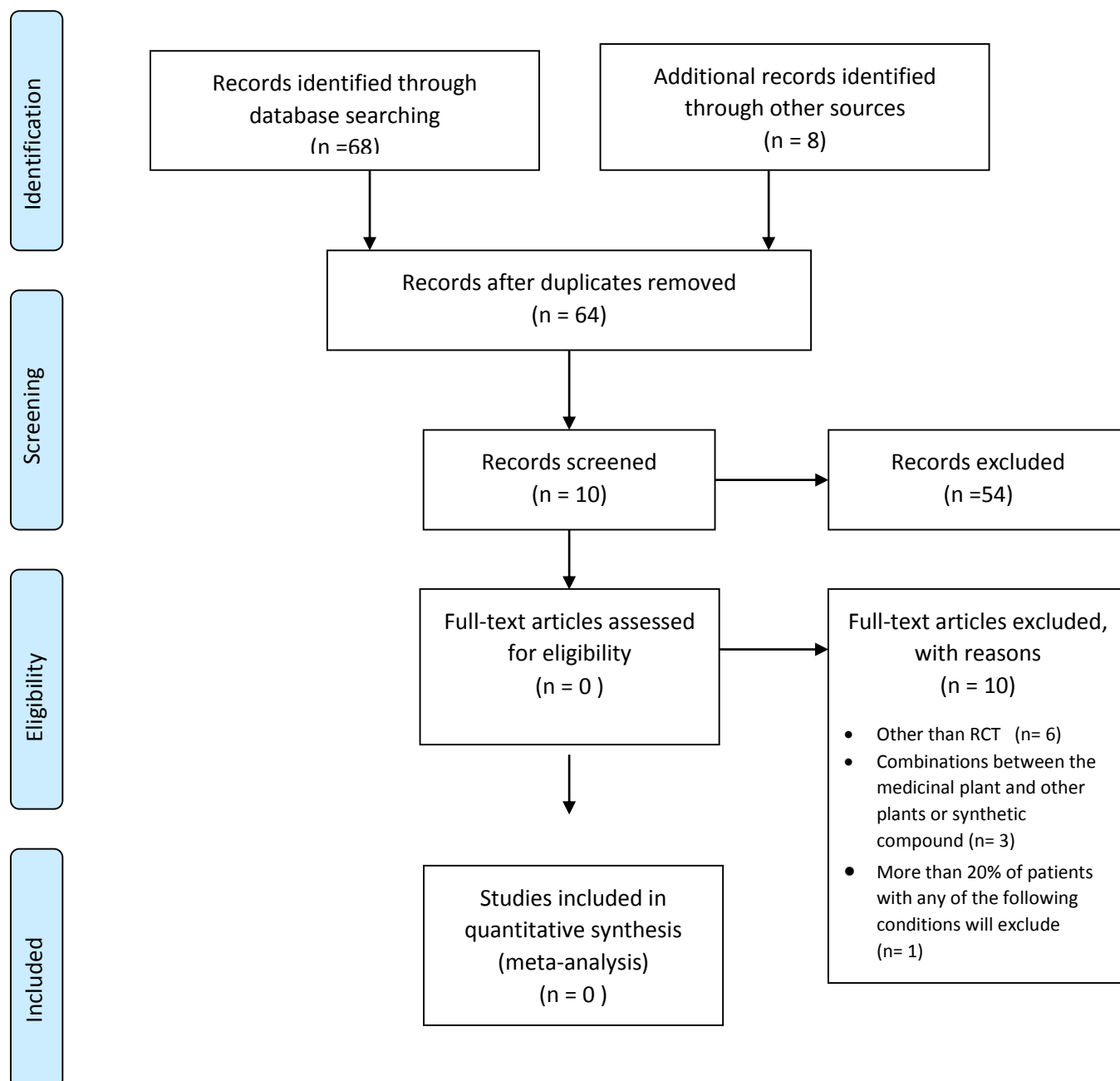
APÊNDICE L - Flow Diagram: *Polygala senega* L.



APÊNDICE M - Flow Diagram: *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes



APENDICE N - Flow Diagram: *Sambucus nigra* L.



APENDICE O

Tabela 14 - Sumário dos estudos quanto a efetividade e segurança das plantas medicinais para o tratamento de doenças respiratórias.

STUDY	Intervenção	Dose	Duração	DESFECHOS		
				Mensuração de resultados	Resultados	Análise de segurança
BRINKEBORN (1999)	<i>E.purpurea</i> (n=55,64,63) x Placebo (n=64) (Comp)	0,04g	7	RESFRIADO COMUM Desf.1º: redução relativa do índice de reclamação (= pontuação soma) (coriza e espirros, lacrimejamento / ardência nos olhos, dor de garganta, dor de cabeça e tonturas, fraqueza e sonolência, dores musculares e dores nos membros, febre, tosse, nariz entupido, dor de ouvido ou qualquer outra queixa). Desf.2º: redução relativa do índice de reclamação de acordo com o diário do paciente; as avaliações de eficácia e tolerância pelo investigador e os pacientes.	Desf.1º: 58.7%±10Trat.x 3.6%±17 p= 0.045 Desf.2º: Diário do paciente 43.6% ±11Trat.x33.2%±13 p= 0.085	12.7% Trat.0.04g, 12.5% Trat.0.29g, 19% Trat.0.18g x 9.4% Plac. (paciente) EA não grave.Nenhum EA grave.
		0,29g			Desf.1º: 58.1%±11Trat.x33.6%±17 p= 0.027 Desf.2º: Diário do paciente 52.0% ±8Trat.x 33.2%±13 p= 0.012	
		0,18g			Desf.1º: 46.1%±16Trat.x 5.8%±13 p= 0.225 Desf.2º: Diário do paciente 35.8% ±13Trat.x 3.2%±13 p= 0.225	
GRIMM (1999)	<i>E.purpurea</i> (n=55) x Placebo (n=54) (PressedJuice)	13.6-20g	56	RESFRIADO COMUM Incidência, duração ou severidade de resfriados.	Incidência (pelo menos 1 episódio) 65% Trat.x 74% (RR=0.88, 95% CI 0.60-1.22). Incidencia (média de números de resfriados por paciente): 0.78Trat.x 0.93Plac. (diferença= 0.15, 95%CI (-0.12,0.41), p=.33) Duração (média de resfriado em dias) 4.5 Trat.x 6.5Plac. (diferença= -1.3, p=0.45)	20% Trat. x 13% Plac. (p= 0.44) (paciente). EA não grave.

JAWAD (2012)	<i>E.purpurea</i> (n=379) x Placebo (n=376) (Ext.fluido)	2,4- 4g	NR	RESFRIADO COMUM Análise da eficácia profilática: episódios	Episódios: 188Trat.x 149Plac. diferença entre os grupos 26% (p<0.05). Secreção nasal (n=201): 86Trat.x115Plac. (p=0.0663).	49.9% Trat.x 47.5% Plac. (paciente) EA grave: 0.0%Trat. x 0.3%Plac.
O'NEIL (2008)	<i>E.purpurea</i> (n=45) x Placebo (n=45) (Capsula)	1,8g	56	SINTOMAS SECUNDÁRIOS ITR Mediana (Q1-Q3) do número de dias de sintomas individuais. Número total de dias com sintomas.	Mediana dos dias com sintomas (TratxPlac): tosse 2.0(0-8)x2.5(0-8)p=.66; congestão nasal 3.5(0-10)x7.5(2-16)p=.11; secreção nasal 5.0(0-10)x5.0(1-14)p=.46; "dias doentes" 9.0(3-29)x14.0(3-21)p=.67	NR
SPERBER (2004)	<i>E.purpurea</i> (n=24) x Placebo (n=24) (PressedJuice)	12.75- 18.75g	14	RESFRIADO COMUM Dados de sintomas total e Individuais (média)	Média sintoma total (Trat.xPlac): 9.34±9.43x 12.17± 9.56p=.317 Sintomas individuais: Secreção nasal (rinorréia) 2.33±2.45x 2.88±2.52p=.460; congestão nasal 1.87±2.27x 2.66±2.84p=.301; tosse 1.10±2.27x 1.14±1.88p=.672	8.3% Trat. x 16.6% Plac. (paciente). Não grave.
TAYLOR (2003)	<i>E.purpurea</i> (n=263) x Placebo (n=261) (PressedJuice)	14.8-18.75g	10	SINTOMAS SECUNDÁRIOS ITR Desf.1º: duração e severidade (escala Likertt) ¹ das ITR (mediana Trat.xPlac.) Desf.2º: severidade pico do ITR (definida como o escore de gravidade máxima diária, mediana Trat.xPlac.),	Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a duração dos sintomas (9(8-10)tx 9(8-10, p=.89), severidade dos sintomas (33(29-40)x33(30-38) p=.69), pico de	Eventos do efeito adverso: 45.1%Trat.x 39.5% Plac.p=.14 Sintomas específicos: diarreia 11.3%x9.2%p=.35; vômito 6.5%x5.7%p=.56; erupção

					o número de dias de pico de severidade, dias de febre e avaliação dos pais sobre a gravidade global da ITR em seu filho (média, SD).	severidade (6.0(2.3)x6.1(2.4) p=.68), número de dias com pico de severidade (1.6(.98)x1.64(1.14) p=.97), número de dias com febre (p=.09) ou avaliação dos pais (p=.67).	7.1%x2.7%p=.008; dor de cabeça 9.8%x6.5% p=.11; dor estômago 15.1%x11.15p.16; irritação pele 3.9%x1.9%p=.14.
WEBER (2005)	<i>E.purpurea</i> (n=263) x Placebo (n=261) (PressedJuice)	1.755 – 2.34g	10	SINTOMAS SECUNDÁRIOS ITR Desf.1º: incidência de uma segunda ITR e o número de dias entre a extremidade do primeiro ITR e o início de outro subsequente.	Incidência 55.8%Trat.x69.6%Plac., 28% de redução do risco da segunda ITR, p=0.01, 95%CI 8%-44%. Média do tempo (dias) para a subsequente ITR, 46Trat.x38Plac. p=0.008.	NR	
SCHULTEN (2001)	<i>E.purpurea</i> (n=41) x Placebo (n=39) (PressedJuice)	17- 25g	10	RESFRIADO COMUM Intensidade de Sintomas do resfriado (8 características) média de escala de 4 pontos (0 “não presente” -3 “severa”). Número de dias com a doença e número de pacientes que completaram o quadro de sintomas do resfriado.	Número de dias com a doença 6 Trat.x 9 Plac. (p=0.0112). Número de pacientes que completaram o quadro de sintomas 85.4% Trat.x 97.4%.Plac estatisticamente não significativo p=0.062. Sintomas individuais (Trat.xPlac.): Secreção nasal 6.24±4.72x 8.95±6.02p=0.0277; congestão nasal 6.99±5.9x 9.94±6.97 p=0.0442; tosse 4.11±4.17x 6.03±6.68 p=0.1311; dor de cabeça 3.74±4.88x 5.53±5.66 p=0.1352.	EA total: 20% Trat.x 23% Plac. (paciente) pacientes EA gastro-intestinais 7.5% Trat.x 5.1% Plac.	
GOEL (2004)	<i>E.purpurea</i> (n=59) x Placebo	0.485/0.0485/ 0.495 (alkamides/ cichoric acid/		RESFRIADO COMUM Desf.1º: Mudança TDSS ² para 7 dias tratamento.	Desf.1º: 16.3(95%CI:13.6-19.0)Trat.x 19.9(95%CI 17.5-22.5), redução de 17.6% (p<0.05).	13.0.% Trat x 9% Plac.(pacientes) experimentaram EA gastrintestinal.	

	(n=69) (Ext.fluido)	polysaccharid es)			Desf.2º: Total dos valores dos sintomas (média) específicos, duração (dias) dos sintomas.	Desf. 2º: Todos os sintomas específicos, com exceção da tosse, foram encontrados valores mais baixos no grupo Tratamento, em figura. Duração dos sintomas específicos em dias (Trat.xPlac.): Secreção nasal 1.1 (0,7-1.6)x1.6 (1.2- 2.0)p<0.16; Congestão nasal 1.6 (1.0-2.2)x 2.3 (1.7-2.9) p<0.10; tosse 1.1 (0.7-1.5)x 0.8 (0.4-1.2) p<0.30; dor de cabeça 0.8 (0.4- 1.1)x 1.2 (0.8-1.6)p<0.20	
BEREZNOY (2003)	<i>P.sidoides</i> (n=70) x Placebo (n=73) (Gotas)	0.24g	7	TONSOLITE Desf.1º: Diminuição TSS ³ score Desf.2º: critérios de resposta com base no TSS, mudança de sintomas individuais e outras queixas, resultado do tratamento de acordo com a IMOS, nível de atividade usando os critérios centrados no paciente.	Desf.1º: diiminuição de TSS: 7.0±2.1 Tart.x 2.9±2.4 Plac., (p<.0001, 95% RIC 2.1-4.9). Desf.2º: Porcentagem de não “pacientes de cama” 84.9%Trat. x 37.1%Plac., (p<0.0001, OR=9.54, 95% CI=4.269-21.311), “retorno da esccola” 80.8%Trat. x 21.4%Plac. (p<0.0001, OR=15.5, 95% CI=6.8 – 34.9). Consumo de paracetamol 2.0±1.2Trat.x 1.6±0.9Plac.	20.0% Trat x 1.37% Plac. experimentaram pelo menos um EA. Nenhum EA grave.	
CHUCHALIN (2005)	<i>P.sidoides</i> (n=64) x Placebo (n=60) (Gotas)	0,36g	7	BRONQUITE AGUDA Desf.1º: Mudança de BSS ⁴ no dia sete Desf.2º: BSS<5pts no final do estudo, a diminuição de BSS≥ 5pts entre início e final do estudo, o início do efeito do tratamento, o consumo de paracetamol, a mudança dos sintomas individuais de BSS, estado de saúde dos pacientes usando questionários de qualidade de vida.	Desf.1º: diminuição de BSS 7.2±3.1 Trat. e 4.9±2.7 Plac. (p<.0001, 95% IC 1.2.3.6) Desf.2º: BSS<5pts observado em 95.3% Trat. E 58.3% Plac. (p<.0001), a diminuição de BSS≥ 5pts visto em 90.6% Trat. E 51.7% Plac. (p<.0001), sintomas individuais: tosse desapareceu em	23,4% Trat x 16,7% Plac. experimentaram pelo menos um EA considerado não grave.	

		0.72- 0.9g		IMOS, satisfação do tratamento (escala IMPSS).	Desf.2º: BSS total em figura com diferença significativa. IMOS foi significativo em figura. IMPSS, a satisfação dos pacientes foi de 66.7%x45.5%. Comparação dos grupos quanto a "sentir-se bem" p=0.0012, "retorno as atividades" 44,4%Trat.x33,7%Plac. Desf.1º: diminuição de BSS 5.0 ± 1.9 x 3.3 ± 2.6. Desf.2º: BSS total em figura com diferença significativa. IMOS foi significativo em figura. IMPSS, a satisfação dos pacientes foi de 81.8%x45.5%. Comparação dos grupos quanto a "sentir-se bem" p=0.0001, "retorno as atividades" 53,5%Trat.x33,7%Plac.	
LIZOGUB (2007)	<i>P.sidoide</i> s (n=52) x Placebo (n=51) (Gotas)	0.36- 0.45g	10	RESFRIADO COMUM Desf.1º: Diferença de intensidade dos sintomas (SSID ⁸) e escala de intensidade de resfriado (CIS ⁹) do dia 1- 5. Desf.2º: Critérios: Resposta de acordo com o total de CIS, mudanças de sintomas individuais, alterações de outros sintomas relevantes, capacidade de trabalho, nível de atividade, bem-estar geral, qualidade de vida (EQ-5D), o tempo até o início do tratamento, o resultado do tratamento de acordo com uma escala de resultados de medicina integrativa, e satisfação com o tratamento de acordo com a medicina paciente escala de satisfação integrativa.	Desf.1º: total CIS: 17,8±4.0 Trat.x16.9±3.4, média SSID 14,6±5.3 Trat. x7.6±7.5 Plac. (p<.0001) Desf.2º:Resposta de acordo com total de CIS (zero ponto, dia 1-10) 63,5%x11,8%, TratxPlac., p<0.001 Mudanças sintomas individuais em figura. Diminuição média dos dias para "retorno as atividades" 8.2±2.1Trat. x 6.9±1.8 (p=0.0003), "atividade limitada" 8.7±1.3 Trat.x 7.1±1.5Plac. (p<0.0001), taxa de pacientes "sentir-se bem" 94,2%Trat. X 68,6% Plac.(p<0.0008).	3.8% Trat. X 2.0% Plac. experimentaram um EA. Nenhum EA grave.

MATTHYS (2007)	<i>P.sidoide</i> s (n=108) x Placebo (n=109) (Gotas)	0.36- 0.45g	7	BRONQUITE AGUDA Desf.1º: Mudança de BSS do dia 0 a 7 Desf.2º: Sintomas gerais da infecção, satisfação do tratamento (IMPSS), eficácia do tratamento (IMOS).	Desf.1º: Diminuição de BSS 7.6 ± 2.2 Trat.x 5.3 ± 3.2 Plac. ($p<0.0001$, 95% 1.6-3.1). Desf.2º: Porcentagem pacientes com completa recuperação: total: 89.8% Trat.x 65,1%Plac, Tosse: 51,9%x11,9%, Sputum: 68.3%x40%.	21.3% Trat. X 22.0% Plac. experimentaram pelo menos um EA. Nenhum EA grave.
MATTHYS (2010)	<i>P.sidoide</i> s (n=102,101,100) x Placebo (n=102) (Comp)	0,24- 0.3g 0.48- 0.6g	7	BRONQUITE AGUDA Desf.1º: Mudança de BSS do dia 0 a 7 Desf.2º: BSS<3pts no final do estudo, a diminuição de BSS $\geq$ 7pts do dia 0 a 7, combinação dos dois critérios. Resultado avaliado por paciente e investigador com eficácia do tratamento (IMOS). Ingestão de paracetamol; mudança de sintomas individuais da pontuação total BSS; mudança de sintomas gerais (rouquidão, dor de cabeça, membros da dor e fadiga / exaustão); estado da qualidade de vida questionários (Health Survey SF-12, EQ-5D); duração da limitação de atividade e incapacidade para o trabalho avaliado pela entrada no diário satisfação do paciente (IMPSS).	Desf.1º: Diminuição de BSS total: 4.3 ± 1.9 Trat.x 2.7 ± 2.3 ($p<0.0001$) Desf.2º: BSS<3pts no final do estudo: 24.5%Trat.x5.9%. Diminuição de BSS $\geq$ 7pts do dia 0 a 7, 14.7%Trat.x 6.9%Plac. Combinação dos critérios: 6.9%Trat.x 2.9%Plac. ($p<0.0002$). Diminuição de pacientes incapazes de trabalho: 65.7%Trat.x40.2%. Desf.1º: Diminuição de BSS total: 6.1 ± 2.1 Trat.x 2.7 ± 2.3 ($p<0.0001$). Desf.2º: BSS<3pts no final do estudo: 57.4%Trat.x5.9%. Diminuição de BSS $\geq$ 7pts do dia 0 a 7, 43.6%Trat.x 6.9%Plac. Combinação dos critérios: 33.7%Trat.x 2.9%Plac. ($p<0.0001$). Diminuição de pacientes incapazes de trabalho: 80.2%Trat.x40.2%.	Desordens gastrointestinais: 8.9% Trat.30mg, 8.9% Trat.60mg, 14.9% Trat.90mg x 5.9% Plac. EA não grave.

0.72- 0.9g

Desf.1º: Diminuição de BSS total:
 6.3 ± 2.0 Trat.x 2.7 ± 2.3 ($p < 0.0001$).

Desf.2º: BSS<3pts no final do
 estudo: 55%Trat.x5.9%.

Diminuição de BSS ≥ 7 pts do dia 0
 a 7, 46.0%Trat.x 6.9%Plac.

Combinação dos critérios:
 31.0%Trat.x 2.9%Plac. ($p < 0.0001$).

Diminuição de pacientes incapazes
 de trabalho: 87.1Trat.x40.2%.

¹ Escala Likerty: avaliar a gravidade, para quatro sintomas, transformados numa escala ordinal, variando de 0 a "nenhum" a 3, para "grave". / ² Total Daily Symp- tom Scores (TDSS) foi calculado pela soma dos escores diários dos sintomas. Os 13 sintomas do resfriado foram avaliados diariamente: dor de garganta, corrimento nasal, espirro, nariz entupido, olhos lacrimejantes, calafrios, mal-estar, febre, dor de cabeça, dores musculares, rouquidão, falta de ar e tosse. Esta auto-avaliação foi determinada em uma escala de 10 pontos da seguinte forma, 0 = sem sintoma, 1-3 = um sintoma leve, 4-6 = um sintoma moderado e 7-9 = um sintoma grave. / ³ TSS: Tonsillopharyngitis Severity Score = Tonsilofaringite.

⁴ BSS: Resultados das características mais importantes de bronquite aguda, ou seja, tosse, escarro, ruídos/roncos, dor no peito durante a tosse e dispnéia. Cada sintoma foi avaliado pelo investigador usando uma escala de classificação verbal de cinco pontos que varia de zero a quatro (zero: ausente, um: leve, dois: moderada, três: grave, quatro: muito grave). / ⁵ FGK: Questionário para o estado de saúde das crianças, consiste em seis perguntas que abordam a saúde e a qualidade de vida; itens simples são classificados em uma escala verbal de 5 pontos variando de 0, não em todos, a 4, muito distinto. / ⁶ IMOS: Integrative Medicine Outcomes Scale: escala de 5 pontos: recuperação completa, grande avanço, leve a moderada melhoria, nenhuma mudança e deterioração. / ⁷ IMPSS: Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale, escala de 5 pontos que consiste nas avaliações: muito satisfeito, satisfeito, indecisos, insatisfeito e muito insatisfeito. / ⁸ SSID: Diferença da intensidade dos sintomas / ⁹ CIS: Pontuação de intensidade do resfriado, composto por 10 sintomas considerados como associados com o resfriado comum (drenagem nasal e dor de garganta, rouquidão, tosse, dor de cabeça, dores musculares e febre).

Fonte: elaboração própria

Anexo A: Brazilian medicinal plants to treat upper respiratory tract and bronchial illness: systematic review and meta-analyses- Study Protocol

Luciane C Lopes

*Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO , SP, Brazil.
luslopes@terra.com.br*

Maria Carolina O. Silva

*Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO, SP, Brazil
mcarolina_os@yahoo.com.br*

Cristiane Bergamashi Motta

*Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO, SP, Brazil
cristiane.motta@prof.uniso.br*

Antonio Macho Quirós

*Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Spain
amachog@gmail.com*

Maique Weber Biavatti

*Pharmaceutical Department, Federal University of Florianopolis, SC, Brazil
maique@ccs.ufsc.br*

Jardel Corrêa de Oliveira

*Médico de Família e Comunidade, Especialista em Saúde da Família, Geriatria e Gerontologia, Secretaria Municipal de Saúde, Florianópolis, SC, Brasil
jardel_coli@yahoo.com.br*

Gordon Guyatt

*Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Canada.
guyatt@mcmaster.ca*

Contact information for the corresponding author: Luciane Cruz Lopes,
luslopes@terra.com.br

Rua Gomes Carneiro, 570 apto 141, Postal code: 13400-530

Piracicaba, SP, Brazil.

Telephone: 55 19 978-18441

Fax: 55 15 21017074

Financial support: This project is funded by governmental Program Graduate Education Institutions - PROSUP - CAPES / UNISO

✓ **No conflict of interest**

✓ **Word count:** 2921 (without references) **Figures:** 0; **tables:** 0; **references:** 57

✓ **Additional file:** 1

Keywords: Common cold, upper respiratory disease, Sputum, bronchial illness, Cough, Systematic review, Meta-analysis, Brazilian medicinal plants

ABSTRACT

Introduction: Respiratory illness, often associated with cough and sputum, is frequent. In Brazil, herbal medicines are often recommended as a first-line treatment for respiratory illness. There exists uncertainty regarding the effectiveness of these treatments. No systematic review has evaluated Brazilian medicinal plants to treat upper respiratory tract and bronchial illness (URTI).

Methods and analysis: We will conduct a systematic review and if appropriate a series of meta-analyses evaluating the safety and effectiveness of Brazilian medicinal plants (BMP) for URTI. Eligible randomized controlled trials and observational studies will enroll adult or pediatric patients presenting with upper respiratory tract and bronchial illness treated by BMP approved in Brazilian Health Surveillance Agency compared with placebo, no treatment, or an alternative therapy. Our search will include Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) which contains the Cochrane Acute Respiratory Illness Group's Specialized Register; MEDLINE, EMBASE; CINAHL; Web of Science; AMED; LILACS, CAB abstracts, clinical trial.gov, WHO Trial Register and Brazilian thesis database (CAPES) without any language restrictions. Outcomes of interest are time to resolution of clinical symptoms and/or signs (cough, sputum production or activity limitations), severity of symptoms prior to resolution and major/minor adverse events. Teams of reviewers will, independently and in duplicate, screen titles and abstracts and complete full text to determine eligibility. For eligible studies, reviewers will perform data abstraction and assess risk of bias of eligible trials. When appropriate, we will conduct meta-analyses. We also assess the quality of body of evidence (confidence in estimates of effect) for each of the outcomes using the GRADE approach.

Ethics and Dissemination: The systematic review will be published in a peer-reviewed journal. Brief reports of review findings will be disseminated directly to appropriate audiences via email and other modes of communication. The review will guide health care practice and policy in Brazil.

Register Protocol: Prospero CRD42014007057

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- This will be the first systematic review to assess Brazilian medicinal plants approved in Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) to treat upper respiratory tract and bronchial illness associated with cough and sputum.
- The results of this systematic review will help clinicians in making decisions in clinical practice and help patients with cough and sputum seeking effective and safe treatment options.
- The methods of the review are state-of-art, including explicit eligibility criteria, a comprehensive search, independent duplicate assessment of eligibility, and use of the GRADE approach to assess confidence in estimates of effect including independent assessment of risk of bias, precision, consistency, directness and publication bias. We will make separate ratings for bodies of evidence from randomized trials and bodies of evidence from observational studies.
- Because primary studies are likely to be limited to non-randomized studies and randomized trials with a high risk of bias confidence in estimates is likely to be low. Eligible studies will likely differ substantially in study design and outcome measures. The exact constituents of the plants being tested are likely to be associated with some uncertainty.

INTRODUCTION

Use of herbal medicines is frequent, particularly in Brazil

In high-income countries there is increasing public interest in, and use of, a wide range of therapies that lie outside the main stream of traditional Western medical practice^{1 2}. Complementary and alternative medicine (CAM) has grown rapidly over the last two decades¹. In the United States, approximately 38 percent of adults and approximately 12 percent of children are using some form of CAM³. In Brazil, of total revenues of the pharmaceutical industry from sales of drugs in the period from 1996 to the present, up to 25% came from preparations derived from plants⁴. The government's decision to include herbal medicine in the list of publicly subsidized medicine in the Brazilian Health System (SUS) may have contributed to an increase in expenditures on herbal medicine in Brazil of 12% in 2012 over 2011, with total of \$ 1.147 billion dollars⁵.

The license approval process for herbal medicines vary across countries, including wide variation in evidence of effectiveness required for licensing .^{6 7}. Some countries, including Brazil, demand for licensing only evidence of long standing and widespread use of a plant. In such countries, the extent of pharmacovigilance of licensed products differs; relatively rigorous pharmacovigilance exists in Australia⁸, Canada , Germany, among others, but not in Brazil ^{7 9}.

In many countries, traditional herbal medicines are available over-the-counter (ie no need for a prescription for their purchase or use³). These medications are typically not recommended for serious medical conditions, but rather as adjunctive treatments and for short-term use in conditions that are not serious^{10 11}. Aside from Brazil, there is no country that provides public support for payment for herbal medicines approved only on the basis of long standing and widespread prior use. Nowadays Brazil has a list of 12 such herbal medicines funded by the government.^{12 13}.

Primary care physicians often recommend herbal medicines to their patients as first line of treatment¹⁴. This is particularly the case in Brazil, perhaps encouraged by government funding for these drugs. Furthermore, people frequently self-prescribe over-the-counter cough medications. One reason for concern about this widespread use is that patients are less likely to consult their general practitioner because of an adverse reaction to an herbal remedy than for a conventional medicine¹⁵.

Respiratory Illness and herbal medicine

Respiratory illness, in particular upper respiratory tract and bronchial illness (URTI), often with associated cough and sputum, are frequent¹⁶ and a major cause of morbidity, especially in children and the elderly¹⁷. Although in most cases benign¹⁸, respiratory illness is a cause for concern for parents¹⁹ and a major cause of outpatient visits in most settings^{20 21 22 23}. URTI can adversely impact on quality of life²⁴. Patients spend billions of dollars annually on OTC medications for URTI, and in particular for the frequently accompanying cough symptoms²⁵.

Numerous OTC cough preparations are available but a Cochrane review that did not address the plants that are the topic of the current review suggests there is no conclusive evidence regarding their efficacy^{26 27}. In children, OTC medications may be associated with serious adverse events such as death, altered consciousness and arrhythmias²⁸⁻³².

A search in the database of the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) revealed that 14 species of herbal medicines are approved for treatment of acute cough from an URTI. Of these, Public Health System (SUS) funding is available for two. There are no systematic reviews available addressing the benefits and harms of the herbal medication approved by ANVISA for URTI. Identification of ineffective preparations could reduce costs for consumers and healthcare providers, and reduce the risk of adverse events from treatments with no benefit²⁷. This current systematic review therefore aims to collect the evidence to evaluate the effectiveness and safety of 15 Brazilian herbal medicines currently approved to management cough from an upper respiratory tract and bronchial illness.

OBJECTIVES

The primary objective is to address the safety and efficacy of 15 Brazilian herbal medicines approved by ANVISA for acute cough from upper respiratory tract and bronchial illness.

METHODS AND ANALYSES

The systematic review will be performed according to the recommendations specified in the Cochrane Handbook for Intervention Reviews³³. The reporting of the review will follow the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement³⁴.

Protocol and registration

Our protocol is registered on PROSPERO (CRD42014007057), and is available from <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Eligibility criteria for considering studies for review

Inclusion criteria

Patients: Studies must include patients with adult (>18 years old) or pediatric (0-18 years old) patients with upper respiratory disease: the common cold, sinusitis, tonsillitis, otitis media, pharyngitis or laryngitis; or symptoms arising from the upper part of the lower respiratory tract (either secondary to upper respiratory tract symptoms - e.g. post-nasal drip - or to acute bronchitis or bronchiolitis).

Interventions: Studies must include an arm in which patient are taking one of Brazilian herbal medicine from any of the following plant preparation (whole, powder, extract, standardized mixture) with one of select plants:

Ananas comosus (L.) Merr., Bromeliaceae;

Echinacea purpurea (L.) Moench, Asteraceae;

Eucalyptus globulus Labill., Myrtaceae;

Glycyrrhiza glabra L., Fabaceae;

Hedera helix L., Araliaceae;

Malva sylvestris L., Malvaceae;

Mentha spp (*Mentha x piperita* L., *Mentha x villosa* Huds., or other hybrids), Lamiaceae;

Mikania glomerata Spreng. or *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker, Asteraceae;

Pelargonium sidoides DC., Geraniaceae;

Petasites hybridus (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb., Asteraceae;

Pimpinella anisum L., Apiaceae;

Polygala senega L., Polygalaceae;

Psychotria ipecacuanha (Brot.) Stokes or *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich.,

Rubiaceae;

Sambucus nigra L., Adoxaceae.

Outcome Measures

We will include studies that report any of the following outcomes:

- time to resolution of clinical symptoms and/or signs (e.g. cough, sputum production).
- frequency and severity of symptoms prior to resolution.
- minor and serious adverse effects of the intervention and the proportion of patients requiring discontinuation of the herbal medicine
- hospitalization rates
- duration of hospital stay
- days receiving antibiotics
- functional status (including number of days of disability that may be defined as days in bed, days off work or days when patients were unable to undertake normal activities)
- Quality-of-life measured by a validated instrument. The score will be evaluated using Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire ²⁴ , Leicester Cough Questionnaire ³⁵ or other validated questionnaires.

Study Design

We will include (1) any comparison (randomized controlled trials or observational study) including in an arm in which patients are taking one of the herbal medicines listed above via any route of administration compared to an arm in which patients receive with an inert (placebo) or no treatment or an active non-herbal medicine control, or case-control studies comparing the frequency of use of herbal medicine in patients with better versus poorer outcomes of their respiratory illness.

We will exclude studies in which more than 20% of participating patients suffered from one or more of the following conditions in which results from the eligible population were not separately reported: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pneumonia, bronchiectasis, cystic fibrosis, broncho-pulmonary dysplasia, asthma or tuberculosis; underlying immunodeficiency or respiratory tract anatomical defect; acute respiratory distress requiring mechanical ventilation. Also, we will exclude studies that investigate the simultaneous use of more than one the eligible plants.

Search methods for primary studies:

Electronic searches

We will search the following electronic databases irrespective of language or publication status: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) which contains the Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialized Register ; MEDLINE; EMBASE; CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); Web of Science; Health Star (via OVID); AMED, the database of the Cochrane Complementary Medicine Field, LILACS; CAB abstracts, clinical trial.gov, WHO Trial Register³⁶ and Brazilian thesis database (CAPES).

Searching other resources

For every eligible study we identify and for studies such as review articles that may have citations including eligible studies, one reviewer will examine the reference list.

We will write to the principal authors of the identified trials and the pharmaceutical companies involved in the production of medicinal herbs and inquire about additional trials of which they are aware.

Unpublished studies will be identified by searching in the books including List of references for evaluation of safety and efficacy of herbal medicines described in the Brazilian legislation for herbal medicines in Brazil and conference proceedings (Medicinal Symposium of Brazilian medicinal plants; International Congress of Ethnopharmacology).

The following Brazilian scientific journals will also be scanned manually for eligible studies: Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences; Brazilian Journal of Pharmacy; Brazilian Journal of Pharmacognosy; Brazilian Journal of Medicinal Plants; Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.

Search strategy

We will restrict the search to human subjects but we will not restrict the searches or inclusion criteria to any specific languages. We stated the search strategy in in Appendix section to search MEDLINE and CENTRAL. We will not combine the MEDLINE search with the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE³⁷ because we think will find only few results. We will adapt the search string to search EMBASE, CINAHL, LILACS and Web of Science.

The search will be conducted using individually for each plant. The following terms will be used to: 1) **intervention**: medicine, herbal; plants, plant; extracts; medicinal; medicine, traditional; herb\$; phytomedicine; phytotherapy; complementary therap*; complementary Medicine*; alternative therap*; traditional medicine*; ethnomedicine*; ethnobotany; ethnopharmacology; oriental traditional medicine*; scientific name of plant, synonymies of each medicinal plants; popular name of each medicinal plant selected; 2) **Condition**: respiratory tract diseases,

respirat*, cough*, sputum; bronchial illness. The complete search strategy is available in **Appendix 1**.

Eligibility determination

Four reviewers, working in pairs, will independently screen potentially relevant citations and if available abstracts and apply the selection criteria. We will obtain full texts of all articles that either reviewer feels might be eligible. Two reviewers will independently assess the eligibility of each full-text article and resolve disagreements by consensus.

To exclude duplicate articles, one reviewer will examine all eligible articles and identify those that have one or more authors in common. For such articles, detailed review will determine if there is duplicate publication and, if there is, we will use the article with the more complete data.

Data extraction

The reviewers, working in pairs, will independently extract the data, recording information regarding patients, methods, interventions, outcomes, missing outcome data, and results using standardized, pretested, data extraction forms with accompanying instructions. For articles published in abstract form only, or for articles in which important information is missing, we will seek complete information regarding methods and results from authors. Individually, reviewers will evaluate 2 articles and then check agreement with one another. This process will continue every 2 articles until reviewers are confident they can achieve very high rates of agreement. Disagreements will be resolved through discussion with any unresolved issues referred to another reviewer.

Risk of bias in individual studies

For randomized trials, two reviewers will independently assess the risk of bias, including sequence generation, allocation concealment, blinding, number of patients with missing outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias using a modified version of the Cochrane collaboration risk of bias tool³⁸. We will assess the risk of bias of observational studies with a modified version of the Newcastle-Ottawa instrument that includes confidence in assessment of exposure and outcome, adjusted analysis for differences between groups in prognostic characteristics, accuracy of outcomes assessment, and missing data.³⁹

Confidence in pooled estimates of effect

We will also independently rate the quality of evidence (confidence in effect estimates) for each of the outcomes by using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach⁴⁰⁻⁴³. We will make separate ratings for bodies of evidence from

randomized trials and bodies of evidence from observational studies. In the GRADE approach, randomized trials begin as high quality evidence but may be rated down by 1 or more of 5 categories of limitations: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and reporting bias. Observational studies begin as low quality evidence but can be rated up for a large effect size, evidence of dose-response gradient observational studies, or for consideration of all plausible confounding.

Documentation of agreement

We will document chance-corrected agreement for i) eligibility and ii) risk of bias of individual studies. To measures of agreement we will use Kappa statistical. Values of kappa between 0.40 and 0.59 have been considered to reflect fair agreement, between 0.60 and 0.8 to reflect good agreement and 0.75 or more to reflect excellent agreement⁴⁴.

Data synthesis

Where meta-analysis is not appropriate (excessive heterogeneity of population, intervention, comparator, outcome, or methodology), we will construct summary tables and provide a narrative synthesis. When meta-analysis is appropriate, we will conduct analyses for each herbal intervention separately for each outcome of interest. For interventions and outcomes for which there are both randomized trials and observational studies available we will determine the confidence in estimates for each body of evidence and conduct an analysis for the body of evidence that warrants greater confidence. If the two bodies of evidence warrant similar confidence, we will conduct analyses for both bodies of evidence.

Meta-analyses will be conducted using Comprehensive Meta-Analysis (Biostat, Englewood, NJ, USA). We will use random effects meta-analyses⁴⁵, which are conservative in that they consider both within and between studies differences in calculating the error term used in the analysis. For trials that report dichotomous outcomes, we will calculate the pooled relative risk with associated 95% confidence intervals. In the cross-sectional and case-control studies we will document the proportion of patients in the intervention and control groups who experience each of the outcomes of interest. For case-control studies, we will use odds ratios rather than relative risks.

When pooling across trials that report continuous outcomes using the same instrument, we will calculate the weighted mean difference (WMD), which maintains the original unit of measurement, with studies weighted by the inverse of their variance. Once the WMD has been calculated, we will contextualize this value by noting, when available, the corresponding minimally important difference (MID) - the smallest change in instrument score that patients perceive is important.

If studies reported the same construct using different measurement instruments, we will calculate the standardized mean difference (SMD). The SMD expresses the intervention effect in SD units, rather than the original units of measurement, with the value of a SMD depending on both the size of the effect (the difference between means) and the SD of the outcomes (the inherent variability among participants). For outcome measures that have an established anchor-based MID, we will use this measure to convert the SMD into an odds ratio (OR) and risk difference. We will complement this presentation by either converting the SMD into natural units of a widely accepted instrument used to measure changes in the domain of interest or, if such an instrument is not available, we will substitute the MID for the SD (denominator) in the SMD equation, which will result in more-readily interpretable MID units instead of SD units⁴⁶. If an estimate of the MID is not available we will use a statistical approach developed by Suissa⁴⁷ to provide a summary estimate of the proportion of patients who benefit from treatment across all studies. The statistical approaches to enhancing the interpretability of results of continuous outcomes outlined in this paragraph will use methods cited as well as those described by Thorlund et. al.⁴⁸

Funnel plots will be created to explore possible publication bias.

We will use recently developed approaches to address missing participant data for dichotomous outcomes⁴⁹ and continuous outcomes⁵⁰. We will only apply these approaches to patient-important outcomes that meet the following criteria: 1) show a significant treatment effect and 2) report sufficient missing participant data to potentially introduce clinically important bias. Thresholds for important missing participant data will be determined on an outcome-by-outcome basis.

Explaining heterogeneity

We hypothesize the following possible explanations for heterogeneity: (1) Doses (higher vs lower) with expected larger effect with higher doses; (2) Risk of bias, with an expected larger effect in trials at high or unclear risk of bias versus trials at low risk of bias; (3) Bacterial and viral illnesses, with larger effect in viral illnesses than bacterial; (4) Age (adult versus pediatric) with postulated larger effect in pediatric patients. The presence of heterogeneity will be investigated with the use of chi-squared test statistic and the I^2 statistic – the percentage of variability that is due to true differences between studies (heterogeneity) rather than sampling error (chance).^{51 52}

Summarizing evidence

We will present results in Evidence Profiles (EP) as recommended by the GRADE Working Group^{53 54}. EPs provide succinct, easily digestible presentations of quality of evidence and

magnitude of effects. Our EPs will be constructed with the help of a software program, GRADEpro (<http://ims.cochrane.org/grade>) to include the following 7 elements: 1. A list of all important outcomes, both desirable and undesirable; 2. a measure of the typical burden of these outcomes (e.g. control group, estimated risk); 3. a measure of the difference between the risks with and without intervention; 4. the relative magnitude of effect; 5. numbers of participants and studies addressing these outcomes, and follow-up time; 6. a rating of the overall confidence in estimate of effect for each outcome and; 7. comments, which will include the MID if available.

DISCUSSION

Our review will evaluate Brazilian herbal intervention for respiratory illness associated with cough, provide estimates of the effectiveness of treatments and their associated harms, and evaluate the quality of the evidence in a thorough and consistent manner using the GRADE approach⁵⁵⁻⁵⁷. We will prioritize patient important outcomes. The results of our systematic review will be of interest to of interest to public health and primary care practitioners in Brazil. Our review will inform these practitioners about best estimates of effect and confidence in those estimates for both effectiveness and safety of herbal medicines for URTI and identify key areas for future research.

List of abbreviations

CAM = Complementary and alternative medicine

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease

EP = Evidence Profiles

GRADE = Assessment, Development and Evaluation

MID = Minimally important difference

OR = Odds ratio

OTC =Over-the-counter

SMD = Standardized mean difference

URTI = Upper respiratory tract and bronchial illness

WMD = Weighted mean difference

Authors' contributions

LCL is Principal Investigator and led the writing of the manuscript. GG is project manager and co-investigator and contributed to the writing and revision of the manuscript. MCOS, MW, CBM and AMQ are co-investigators and contributed to the writing and revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements/ Funding:

This project is funded from a governmental Program Graduate Education Institutions - PROSUP - CAPES / UNISO (Process Number: 349.984.188-66)

References

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998;**280**(18):1569-75.
2. Vickers A. Recent advances: complementary medicine. *BMJ (Clinical research ed)* 2000;**321**:683-6.
3. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2014;**4**(177):177.
4. GUERRA PM, NODARI ORB, al. e. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, M. O. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2001. p.15.
5. Vale ASY. Growing consumption of herbal medicines. <http://imprensaodigital126combr/2013/09/11/incentivos-e-crescimento-do-consumo-marcam-segmento-de-fitoterapicos/> (Accessed in June 7) 2012.
6. BRASIL. Provides for registration of herbal medicines and registration and notification of traditional herbal products. RDC No. 26. 9 Maio 2014. DIARIO OFICIAL DA UNIÃO - SEÇÃO 1 13 DE Brasília, DF 2014.
7. WHO. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: Report of a WHO global survey. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data <http://appswho.int/medicinedocs/pdf/s7916e/s7916epdf> (Accessed 7 June 2014) 2005.
8. DR B. The regulation of herbal medicines in Australia. *Toxicology* 2002;**181-182**:565-70.
9. WHO. R. Regulatory Situation of Herbal Medicines. A Worldwide Review (WHO/trm/98.1) Geneva: 1998. World Health Organization. <http://appswho.int/medicinedocs/pdf/whozip57e/whozip57epdf> (Accessed 7 June 2014) 1998.
10. Harrington P, Shepherd MD. Analysis of the movement of prescription drugs to over-the-counter status. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2002;**8**(6):499-508; quiz 09-11.
11. Cohen JP, Paquette C, Cairns CP. Switching prescription drugs to over the counter. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;**330**(7481):39-41.
12. BRASIL. Fitoterápicos são alternativa de tratamento no SUS. Portal do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/8061/162/sus-oferece-fitoterapicos-como-alternativa-de-tratamento.html> 2012.
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 05, de 11 de Dezembro de 2008, IN05/2008. Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado. Brasília, DF. 2008b.
14. Medicine AACP. Over-the-counter medications: use in general and special populations, therapeutic errors, misuse, storage and disposal. <http://cymcdncom/sites/wwwacpmorg/resource/resmgr/timetools-files/otcmedsclinicalreferencepdf> (accessed 7 of June 2014) 2011.
15. Barnes J, Mills SY, Abbot NC, et al. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *British journal of clinical pharmacology* 1998;**45**(5):496-500.

16. Goldman R. Canadian Paediatric Society. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth. *Paediatr Child Health* 2011;**16**(9):564-6.
17. Arroll B. Common cold. *Clinical evidence* 2006(15):2006-14.
18. Butler CC, Hood K, Kinnersley P, et al. Predicting the clinical course of suspected acute viral upper respiratory tract infection in children. *Family practice* 2005;**22**(2):92-5.
19. Hay AD, Wilson A, Fahey T, et al. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Family practice* 2003;**20**(6):696-705.
20. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000;**133**(12):981-91.
21. Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, et al. Occurrence and management of acute respiratory illnesses in early childhood. *Journal of paediatrics and child health* 2007;**43**(3):139-46.
22. Britt H, Miller GC, Knox S, et al. Bettering the evaluation and care of health. A study of general practice activity (AIHW Cat. No. GEP-10). Australian Institute of Health and Welfare. <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442455894> (Accessed 4 June 2014) 2002.
23. Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2001 summary. *Advance data* 2003(337):1-44.
24. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002;**121**(4):1123-31.
25. Dicipinigaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough (London, England)* 2009;**5**(11):11.
26. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2012;**2**:CD006088.
27. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2012;**8**:CD001831.
28. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, et al. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics* 2001;**108**(3):E52.
29. Centers for Disease C, Prevention. Infant deaths associated with cough and cold medications--two states, 2005. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2007;**56**(1):1-4.
30. Centers for Disease C, Prevention. Revised product labels for pediatric over-the-counter cough and cold medicines. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2008;**57**(43):1180.
31. Kuehn BM. Debate continues over the safety of cold and cough medicines for children. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008;**300**(20):2354-6.
32. Mallet P, Mourdi N, Dubus JC, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PloS one* 2011;**6**(7):e22792.
33. <http://www.cochrane.org/training/CHfSRoITCC>, (2014) c-hAJ. 2014.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;**151**(264).
35. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;**58**(4):339-43.
36. WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://apps.who.int/trialsearch/>)
37. Lefebvre C, Manheimer E, J. G. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2011.

38. Therapeutic Goods Administration-Australian Government's Department of Health and Ageing. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. Available from: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/245402enpdf> 2010.
39. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Secondary The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2013. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *Journal of clinical epidemiology* 2011;**64**(12):1294-302.
41. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *Journal of clinical epidemiology* 2011;**64**(12):1303-10.
42. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;**64**(12):1283-93.
43. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *Journal of clinical epidemiology* 2011;**64**(12):1277-82.
44. RG O. Evaluating coding decisions. In: Cooper H, Hedges LV (editors). *The Handbook of Research Synthesis*. New York (NY): Russell Sage Foundation, 1994.
45. Montori V, Ioannidis J, Cook DJ, et al. Advanced topics in Systematic Reviews. Fixed-effects and random-Effects models. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice McGraw-Hill 2008.
46. Johnston BC, Thorlund K, Schunemann HJ, et al. Improving the interpretation of quality of life evidence in meta-analyses: the application of minimal important difference units. *Health and quality of life outcomes* 2010;**8**:116.
47. Suissa S. Binary methods for continuous outcomes: a parametric alternative. *Journal of clinical epidemiology* 1991;**44**(3):241-8.
48. Thorlund K, Walter S, Johnston B, et al. Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis—a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. *Res Syn Meth* 2011;**2**:188-203.
49. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, et al. Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PloS one* 2013;**8**(2):e57132.
50. Ebrahim S, Akl EA, Mustafa RA, et al. Addressing continuous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *Journal of clinical epidemiology* 2013;**66**(9):1014-21 e1.
51. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine* 2002;**21**(11):1539-58.
52. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;**327**(7414):557-60.
53. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 2013;**66**(2):173-83.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 2013;**66**(2):158-72.
55. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* 2008;**336**(7652):1049-51.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ (Clinical research ed)* 2008;**336**(7651):995-8.
57. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)* 2008;**336**(7650):924-6.

Appendix 1. Search Strategy

We will acquire eligible studies through a systematic search of Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) which contains the Cochrane Acute Respiratory Illness Group's Specialized Register; MEDLINE, EMBASE; CINAHL; Web of Science; AMED; LILACS, CAB abstracts, clinical trial.gov, WHO Trial Register and Brazilian thesis database (CAPES)

Searches were conducted individually for each plant. Following the logic used to perform the search in databases.

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> Search Strategy:

-
- 1 common cold.mp. or exp Common Cold/ (4703)
 - 2 exp Respiratory Tract Infections/ (289046)
 - 3 upper respiratory infection*.mp. (1993)
 - 4 upper respiratory tract infection*.mp. (4109)
 - 5 tonsillitis.mp. or exp Tonsillitis/ (8491)
 - 6 exp Sinusitis/ or sinusitis.mp. (20370)
 - 7 otitis media.mp. or exp Otitis Media/ (25752)
 - 8 pharyngitis.mp. or exp Pharyngitis/ (15017)
 - 9 laryngitis.mp. or exp Laryngitis/ (4279)
 - 10 acute bronchitis.mp. (1138)
 - 11 acute bronchiolitis.mp. (582)
 - 12 exp Bronchiolitis/ and exp Acute Disease/ (706)
 - 13 exp Acute Disease/ and exp Bronchitis/ (2044)
 - 14 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (321961)

This part of the research is performed individually by type of plants (the terms used are described in Table 1), as the following example:

15. ("Echinacea"[Mesh]) OR "Rudbeckia"[Mesh]
16. Echinaceas OR Echinacea purpúrea OR Echinacea purpúreas OR purpurea, Echinacea OR purpureas, Echinacea OR Coneflower, Purple OR Coneflowers, Purple OR Purple Coneflower OR Purple Coneflowers OR Rudbeckia purpúrea OR Rudbeckia purpúreas OR purpurea, Rudbeckia OR purpureas, Rudbeckia OR Echinacea angustifolia OR Echinacea angustifolias OR angustifolia, Echinacea OR angustifolias, Echinacea
17. ("Eucalyptus"[Mesh]) AND "Eucalyptus terpene oil" [Supplementary Concept]
18. Eucalyptus globules OR Eucalyptus OR Eucalipto
19. 15 or 16 or 17 or 18

From here the same for all plants, terms to search for the types of study design to be included (typically a 'filter' for randomized trials).

- 20 randomized controlled trial.pt. (376556)
 21 controlled clinical trial.pt. (88568)
 22 randomized.mp. (568931)
 23 20 or 21 or 22 (651127)
 24 14 and 19 and 23 (8)

Table 1. Descriptors by plants

Plants	Mesh terms	Others terms
<i>A. comosus</i>	"Ananas"[Mesh]	Ananas comosus OR Anana OR Pineapple OR Pineapples
<i>E. purpurea</i>	("Echinacea"[Mesh]) OR "Rudbeckia"[Mesh]	Echinaceas OR Echinacea purpúrea OR Echinacea purpúreas OR purpurea, Echinacea OR purpureas, Echinacea OR Coneflower, Purple OR Coneflowers, Purple OR Purple Coneflower OR Purple Coneflowers OR Rudbeckia purpúrea OR Rudbeckia purpúreas OR purpurea, Rudbeckia OR purpureas, Rudbeckia OR Echinacea angustifolia OR Echinacea angustifolias OR angustifolia, Echinacea OR angustifolias, Echinacea
<i>E. globules</i>	("Eucalyptus"[Mesh]) OR "Eucalyptus terpene oil" [Supplementary Concept]	Eucalyptus globules OR Eucalyptus OR Eucalipto
<i>G. glabra</i>	"Glycyrrhiza"[Mesh] OR "Glycyrrhiza uralensis"[Mesh] OR "licorice-saponin L3" [Supplementary Concept]	Glycyrrhizas OR Licorice OR Licorices OR Liquorice OR Liquorices OR Glycyrrhiza uralenses OR uralenses, Glycyrrhiza OR uralensis, Glycyrrhiza OR Gan zao OR Gan zaos OR zao, Gan OR zaos, Gan
<i>H. helix</i>	("Hedera"[Mesh]) OR ("hederacoside C" [Supplementary Concept] OR "didehydrofalcarninol" [Supplementary Concept])	Hederas OR Hedera helix OR Hedera hélices OR helices, Hedera OR helix, Hedera OR Ivy, English OR English Ivy
<i>M. sylvestris</i>	"Malva"[Mesh]	Malva sylvestris OR Malva OR Malvas OR Malva silvestre
<i>M. piperita and M. villosa</i>	"Mentha"[Mesh] OR "Mentha piperita"[Mesh]	Mentha piperita OR Mentha villosa OR Menthas OR Mint OR Mints OR Mentha piperitas OR piperita, Mentha OR piperitas, Mentha OR Peppermint OR Peppermints OR Menta
<i>M. glomerata and M. laevigata</i>	"Mikania"[Mesh]	Mikania glomerata OR Mikania laevigata OR Cipó-caatinga OR Cipó-caatinga OR Guaco OR Guacos OR Mikanias
<i>P. sidoides</i>	"Pelargonium"[Mesh]	Pelargonium sidoides OR Pelargoniums OR Umckaloabo
<i>P. hybridus</i>	"Petasites"[Mesh]	Petasite OR Butterbur OR Butterburs OR Coltsfoot, Sweet OR Coltsfoots, Sweet OR Sweet Coltsfoot OR Sweet Coltsfoots
<i>P. anisum</i>	"Pimpinella"[Mesh] OR "Foeniculum"[Mesh]	Pimpinellas OR Pimpinella anisum OR Pimpinella anisums OR anisum, Pimpinella OR anisums, Pimpinella OR Anise OR Anises OR Erva-doce OR Anis OR Fennel OR Fennels
<i>P. senega</i>	"Polygala"[Mesh]	Polygalas OR Snakeroot, Seneca OR Seneca Snakeroot OR Seneca Snakeroots OR Snakeroots, Seneca OR Senegaroot OR rattlesnake root OR mountain flax
<i>P. ipecacuanha</i>	"Cephaelis"[Mesh]	Cephaeli OR Uragoga OR Uragogas OR Cephaelis ipecacuanha OR Cephaelis ipecacuanhas OR ipecacuanha, Cephaelis OR ipecacuanhas, Cephaelis OR Psychotria ipecacuanha OR Psychotria ipecacuanhas OR ipecacuanha, Psychotria OR ipecacuanhas, Psychotria OR Cagosanga OR Raiz-do-Brasil
<i>S. nigra</i>	"Sambucus nigra"[Mesh] OR "Sambucus nigra lectins" [Supplementary Concept]	Sambucus nigras OR nigra, Sambucus OR nigras, Sambucus OR Elder, Black OR Elder, European OR Elders, European OR European Elder OR European Elders OR Black Elder OR Black Elders OR Elders, Black