



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DÉBORA LUANA FARIAS DOS SANTOS

***Cissampelos sympodialis* uma alternativa de tratamento para pacientes asmáticos: Uma revisão da literatura**

Maceió- AL
2023

DÉBORA LUANA FARIAS DOS SANTOS

***Cissampelos sympodialis* uma alternativa de tratamento para pacientes asmáticos: Uma revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao corpo docente do curso de farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

Maceió – AL

2023

**Catálogo na fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

S237c Santos, Débora Luana Farias dos.

Cissampelos sympodialis uma alternativa de tratamento para pacientes asmáticos : uma revisão de literatura / Débora Luana Farias dos Santos. – 2023.

75 f. : il. color.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 72-75.

1. Asma. 2. *Cissampelos sympodialis*. 3. Fármacos. I. Título.

CDU: 615.234 : 633.882

DÉBORA LUANA FARIAS DOS SANTOS

***Cissampelos sympodialis* uma alternativa de tratamento para pacientes asmáticos: Uma revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao corpo docente do curso de farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica.

Monografia defendida e aprovada em 19/ 07/ 2023.



Documento assinado digitalmente

EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO

Data: 28/07/2023 14:23:52-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a Dr^a Êurica Adélia Nogueira Ribeiro – ICF/UFAL (Orientadora)

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente

CÍRIA VIEIRA BARBOSA

Data: 26/07/2023 18:50:03-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Círia Vieira Barbosa



Documento assinado digitalmente

JOSE RUI MACHADO REYS

Data: 28/07/2023 20:16:00-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

José Rui Machado Reynolds

A Deus que me forneceu força e direcionamento. Aos meus pais, minha irmã e meu namorado por todo apoio, carinho e amor em todos os momentos da minha vida. À minha orientadora que me forneceu suporte durante esta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por ter me fornecido força, direcionamento e determinação em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, **Luciele** e **Ivanilo** por estarem sempre ao meu lado, me dando apoio e amor, por confiarem em meu potencial e na minha capacidade, obrigada por todo suporte e força em cada etapa da minha vida, sem vocês nada disso seria possível.

A minha irmã, **Kamilla**, que tão pequena sempre me alegrou e me serviu de incentivo para a realização deste sonho.

Ao meu amigo e namorado, **Matheus**, que esteve comigo desde o início da graduação, partilhou de diversos momentos e conquistas, sempre foi meu incentivador constante e que com seu amor, nunca permitiu que eu desanimasse.

Aos meus amigos da graduação, em especial **Roberto**, **Dayná** e **Letícia** com quem compartilhei momentos de sofrimento, descontração e conquistas.

Às professoras **Círia Vieira** e **Jamylle Nunes** por terem me ensinado em seus laboratórios, grande parte do que sei hoje, vocês foram de grande peso para minha formação científica.

À minha orientadora, profa. Dra. **Êurica Ribeiro**, que me fez amar ainda mais a farmacologia com suas aulas e me acompanhou com toda dedicação e paciência durante a escrita deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente fizeram esta caminhada o mais leve possível.

“Meraki” é a palavra que egípcios e gregos usavam para dizer “colocar a alma no que faz”. E reparem que não tem a ver com grandes feitos, quantidade ou mesmo ter dado certo. Tem a ver com a entrega genuína, tem a ver com o amor na tentativa, com o tesão num sonho”.

(Minoru Raphael)

RESUMO

A asma é uma das doenças respiratórias que mais acomete pessoas em todo mundo. Atualmente, os glicocorticoides são os fármacos mais utilizados no tratamento da inflamação da doença, porém seu uso crônico pode trazer efeitos adversos indesejáveis. Por isso, o estudo de espécies naturais tem se intensificado cada vez mais, a fim de minimizar estes riscos. *Cissampelos Sympodialis* é uma espécie de planta nativa do nordeste e sudeste brasileiro, conhecida popularmente como Milona, utilizada há muito tempo por indígenas no tratamento de doenças respiratórias e estudos têm demonstrado cada vez mais sua efetividade no tratamento da asma. Com base nisto, o objetivo deste trabalho foi conhecer e analisar as propriedades farmacológicas da *Cissampelos Sympodialis* bem como seus possíveis mecanismos frente à modelos de asma, por meio de busca na literatura. Este trabalho foi elaborado a partir de pesquisas feitas nos seguintes bancos de dados: Periódicos da Capes, Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Foram utilizadas como palavras chaves: *Cissampelos Sympodialis*, asma, broncodilatador, anti-inflamatório, Warifteína, Metilwarifteína e Milonina e suas correspondentes em inglês. Esta pesquisa foi realizada entre o mês de abril e maio do ano de 2023. Na pesquisa foram aceitos artigos em todos os idiomas, sem predileção por ano de publicação. Foram aceitos e demonstrados 17 artigos, dado que mais se adequaram as palavras chaves utilizadas. Destes, 70,5% dos artigos demonstraram atividade do extrato hidroalcólico, 52,9% do alcaloide Warifteína, 11,7% Metilwarifteína e 5,8% Milonina, obtidos das folhas da planta e administrados em animais. As principais vias de administração utilizadas foram: oral, intranasal e inalatória e as principais concentrações que apresentaram redução nos mecanismos inflamatórios provocados pela asma foram: 2mg/kg e 2 mg/ml dos três alcaloides e 40mg/kg, 100mg/ml, 200mg/kg e 400mg/kg do extrato das folhas. Dessa forma, diante dos resultados encontrados podemos concluir que a *Cissampelos Sympodialis* pode se tornar uma alternativa de tratamento para asma, porém a realização de mais estudos clínicos é necessária, a fim de avaliar e definir a concentração e via de administração mais adequada, bem como observar de forma mais específica seus efeitos terapêuticos nos pacientes portadores da doença.

Palavras-chave: *Cissampelos sympodialis*; Asma; Broncodilatador; Anti-inflamatório; Warifteína; Metilwarifteína e Milonina.

ABSTRACT

Asthma is one of the respiratory diseases that most affects people worldwide. Currently, glucocorticoids are the drugs most used to treat the inflammation of the disease, but their chronic use can bring undesirable adverse effects. Therefore, the study of natural species has intensified more and more, in order to minimize these risks. *Cissampelos Sympodialis* is a species of plant native to the northeast and southeast of Brazil, popularly known as Milona, used for a long time by indigenous people in the treatment of respiratory diseases and studies have increasingly demonstrated its effectiveness in the treatment of asthma. Based on this, the objective of this work was to know and analyze the pharmacological properties of *Cissampelos Sympodialis* as well as its possible mechanisms in relation to asthma models, through a search in the literature. This work was elaborated from research carried out in the following databases: Periodicals of Capes, Google Scholar, Pubmed and Scielo. Key words were used: *Cissampelos Sympodialis*, asthma, bronchodilator, anti-inflammatory, Warifteína, Methylwarifteína and Milonina and their correspondents in English. This research was carried out between April and May of the year 2023. The research accepted articles in all languages, without predilection for year of publication. 17 articles were accepted and demonstrated, given that the keywords used were the most suitable. Of these, 70.5% of the articles demonstrated activity of the hydroalcoholic extract, 52.9% of the alkaloid Warifteína, 11.7% Methylwarifteína and 5.8% Mylonina, obtained from the leaves of the plant and administered in animals. The main routes of administration used were oral, intranasal and inhalation and the main concentrations that showed a reduction in the inflammatory mechanisms caused by asthma were: 2mg/kg and 2 mg/ml of the three alkaloids and 40mg/kg, 100mg/ml, 200mg/ kg and 400mg/kg of leaf extract. Thus, given the results found, we can conclude that *Cissampelos Sympodialis* can become an alternative treatment for asthma, but further clinical studies are needed to evaluate and define the most appropriate concentration and route of administration, as well as observe more specifically its therapeutic effects in patients with the disease.

Keywords: *Cissampelos Sympodialis*; Asthma; Bronchodilator; Anti-inflammatory; Warifteín; Methylwarifteíne and Mylonín.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Vias respiratórias	21
Figura 2 - Resposta imune asmática em indivíduos normais e sensíveis	24
Figura 3 - Resposta Imune asmática	25
Figura 4 - Fase imediata e tardia da asma	26
Figura 5 - Biossíntese de Prostaglandinas e Leucotrienos	28
Figura 6 - Inibição dos anti-inflamatórios	29
Figura 7 - Fármacos utilizados no tratamento da asma	31
Figura 8 - Mecanismo de ação dos agonistas β_2 adrenérgicos	33
Figura 9 - Regras para o tratamento da asma	34
Figura 10 - Molécula de Brometo de Ipratrópio	35
Figura 11 - Moléculas de metil xantinas	36
Figura 12 - Ação de Leucotrienos nas vias aéreas	39
Figura 13 - Mecanismo de ação dos agentes modificadores de Leucotrienos	40
Figura 14 - Moléculas de Cromoglicato de sódio e Nedocromil sódico	43
Figura 15 - Espécie Cissampelos Sympodialis	48
Figura 16 - Análise farmacobotânica das folhas de Cissampelos Sympodialis	49
Figura 17 - Moléculas dos principais alcalóides de Cissampelos Sympodialis	50
Figura 18 - Efeito do tratamento com C. sympodialis e warifteína na infiltração eosinofílica	56
Figura 19 - Efeito da Warifteína e Metilwarifteína nos perfis de IgE	62
Figura 20 - Fotomicrografia representativa das vias aéreas e do parênquima pulmonar.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Trabalhos científicos que observaram redução na migração de eosinófilos.....	54
Tabela 2 - Trabalhos científicos que observaram redução nos níveis de IgE	59
Tabela 3 - Trabalhos científicos que observaram redução de muco e deposição de colágeno	63
Tabela 4 - Trabalhos científicos que observaram alterações nos níveis de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias	66
Tabela 5 - Trabalhos científicos que observaram a inibição da degranulação de mastócitos	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFL - Fração alcoólica

AIA - Asma induzida por aspirina

AIAR - Asma e rinite induzida por aspirina

AMPC - Adenilciclase

AINE - Antiinflamatório não esteroide

ATP - Trifosfato de adenosina

BACA - Beta agonista de curta duração

BALA - Beta agonista de longa duração

CPT - Capacidade pulmonar total

CV - Capacidade vital

COX - Ciclooxigenase

COX-1 - Ciclooxigenase-1

COX-2 - Ciclooxigenase-2

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

ELISA - Ensaio de imunoabsorção enzimática

EPO - Peroxidase eosinofílica

FcεRI - Receptor de alta afinidade para a região Fc da imunoglobulina E

GMPC - Guanosina-monofosfato cíclico

HRB - Hiper-responsividade brônquica

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IA - Intolerância aspirínica

IgE - Imunoglobulina E

IL - Interleucina

iNOS - Óxido nítrico induzível

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

LT - Leucotrienos

LTB₄ - Leucotrienos B₄

MAP - Macrófagos alveolares pulmonares

NANC - Nervos não adrenérgicos e não colinérgicos

OMS - Organização mundial da saúde

PFE - Pico de fluxo expiratório

PNS - Polipose nasal

PKC - Proteína quinase C

TBP - Teste de broncoprovocação

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 METODOLOGIA	19
4 REVISÃO DA LITERATURA	20
4.1 Fisiologia do sistema respiratório	20
4.2 Asma e sua fisiopatologia.....	23
4.3 Asma e Aines. Qual a relação?	27
4.4 Diagnóstico da Asma	29
4.5 Fármacos para asma e seus efeitos em longo prazo	31
4.5.1 Broncodilatadores: β_2 -adrenérgicos e anticolinérgicos	32
4.5.2 Metilxantinas	35
4.5.3 Glicocorticoides.....	37
4.5.4 Antileucotrienos	39
4.5.5 Imunomoduladores	41
4.5.6 Cromoglicatos	42
4.6 Efeitos do uso em longo prazo de glicocorticóides	43
4.7 Medicamentos fitoterápicos	46
4.8 <i>Cissampelos Sympodialis</i> e seus principais alcaloides	48
4.9 Toxicidade de <i>Cissampelos Sympodialis</i>	50
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53

5.1 Efeitos da <i>Cissampelos Sympodialis</i> na redução de eosinófilos	54
5.2 Efeitos da <i>Cissampelos Sympodialis</i> na redução dos níveis de IgE	59
5.3 Efeitos da <i>Cissampelos Sympodialis</i> na redução de muco e na deposição de colágeno	62
5.4 Efeitos da <i>Cissampelos Sympodialis</i> na liberação de citocinas	65
5.5 Efeitos da <i>Cissampelos Sympodialis</i> na degranulação de mastócitos	68
5.6 Atividade broncodilatadora	70
6 CONCLUSÃO	72
7 REFERÊNCIAS	73

1. INTRODUÇÃO

Há anos, as doenças respiratórias vêm atingindo milhares de pessoas em todo o mundo. A globalização, junto com as alterações climáticas e o aquecimento global trouxe consigo o avanço no número de casos e da incidência de doenças como respiratórias como rinite, asma, sinusite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bronquite (SANTOS, U.P et al, 2021). De acordo com a OMS, estima-se que há mais de 339 milhões de pessoas asmáticas em todo mundo. No Brasil, estima-se que cerca de 23,2% das pessoas vivem com a doença, este é um número bastante significativo. Dados obtidos no DATASUS, mostram que em 2021, houve cerca de 1,3 milhões de atendimentos na Atenção Primária à Saúde, este número foi alavancado também devido à pandemia e ao aumento das crises. Além disso, no último ano, houve mais de 75 mil internações por conta da doença (BRASIL, Ministério da Saúde, 2022).

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas. Esta inflamação ocorre devido à formação de edema nas vias, hiperplasia das células caliciformes, secreção de muco e pela liberação de citocinas devido ao infiltrado de células imunes, também é uma doença obstrutiva por conta da broncoconstrição da musculatura lisa brônquico (GOLAN, et al 2014). Sintomas como tosse seca, dificuldade para respirar, chiado no peito, em casos mais graves, tosse persistente, insônia, ansiedade, e outros sintomas podem ser observados (BRASIL, Ministério da saúde, 2022). O diagnóstico da asma pode ser realizado por meio de exame clínico (anamnese) e funcional que inclui testes que avaliam a capacidade pulmonar por meio da espirometria, assim como outros exames, dessa forma a gravidade da doença pode ser observada e o tratamento definido (PNEUMOLOGIA, J.B, 2021).

Para o tratamento farmacológico da asma, há dois focos principais: o tratamento dos sintomas agudos e o de manutenção da doença que trata a inflamação e reduzem os sintomas. Diversas são as classes de fármacos utilizados, estas compreendem: Agonistas β_2 adrenérgicos de curta ou longa duração, corticoides inalatórios ou sistêmicos, xantinas, estabilizadores de membrana ou mastócitos, antagonistas de leucotrienos e anticorpos monoclonais (GOLAN, et al 2014).

A utilização destes medicamentos em longo prazo, principalmente dos corticoides podem levar aos diversos efeitos colaterais e adversos, como: doenças metabólicas, aumento da pressão arterial, problemas no trato digestivo, oculares

(catarata), insuficiência da glândula adrenal e osteoporose que também foi observada em alguns casos. Mesmo quando utilizados por via inalatória com o intuito de reduzir estes efeitos sistêmicos, a utilização frequente e em doses altas, pode levar ao surgimento dessas complicações (DONATTI, T.L et al 2011).

Por conta disso, a busca por tratamentos alternativos e naturais vêm aumentando cada vez mais, a fim de diminuir os riscos em longo prazo que a utilização contínua destes fármacos pode trazer (FARIAS, J.H et al,2014).

Diversos estudos fitoquímicos de várias espécies têm sido realizados, entre estas espécies têm-se a *Cissampelos Sympodialis*, uma planta nativa do nordeste e sudeste brasileiro que tem se mostrado promissora (MANGUEIRA, L.F et al, 2010). A *Cissampelos Sympodialis* é uma espécie de planta da família *Menispermaceae*, popularmente conhecida como “Milona”, “Jarrinha”, “Orelha-de-onça” e “abuteira”. Suas folhas e raízes são utilizadas há muito tempo na medicina popular e indígena para o tratamento de doenças do trato respiratório (asma), reumatismos e artrite principalmente, devido ao seu alto poder anti-inflamatório. Seus alcalóides principais: Milonina, Warifteína e Metil Warifteína tem se mostrado bastante promissores em diversos estudos demonstrando atividades espasmolítica, anti-inflamatória, antialérgica e imunomoduladora (PORTO, N.M et al, 2008).

Assim como se tem opções de tratamento fitoterápicos para as mais diversas patologias, *Cissampelos Sympodialis* e seus alcaloides têm mostrado características farmacológicas importantes para algumas doenças, porém ainda mais satisfatórias quando utilizadas como tratamento para asma (BEZERRA, C.R et al, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Conhecer e analisar as propriedades farmacológicas da *Cissampelos Sympodialis* e de seus alcalóides como possível tratamento para asma.

2.2 Objetivos específicos

1. Analisar qual ativo/parte da planta possui efeitos terapêuticos mais eficazes no tratamento da asma
2. Observar quais doses e vias de administração são descritas e possuem maior potencial terapêutico
3. Elucidar os possíveis mecanismos de ação da planta frente a redução das características fisiopatológicas da asma

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado por meio de pesquisas realizadas nos seguintes bancos de dados: Periódicos Capes, Pubmed, Google acadêmico e Scielo. Foram utilizadas como palavras chaves: *Cissampelos Sympodialis*, asma, broncodilatador, anti-inflamatório, Warifteína, Metil Warifteína e Milonina e suas respectivas correspondentes em inglês: *Cissampelos Sympodialis*, asthma, bronchodilator, anti-inflammatory, Warifteine, Methylwarifteine e Milonina. Outras fontes de pesquisa utilizadas foram livros de farmacologia e fisiologia humana e informação de sites como o da OMS, Ministério da Saúde e Anvisa. Esta busca foi realizada durante o mês de abril e maio do ano de 2023.

Na pesquisa foram aceitos artigos em todos os idiomas, sem predileção por ano de publicação. Os artigos foram selecionados após uma análise dos estudos, assim como uma análise prévia do título e do resumo, para seleção do mesmo de acordo com o tema principal deste trabalho.

Os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Artigos repetidos
- Artigos que não incluíam em seu título o nome *Cissampelos Sympodialis* ou de um de seus alcalóides: Warifteína, Metil Warifteína e Milonina
- Artigos que não possuíam em seu título e/ou resumo a palavra asma
- Discrepâncias e divergências ao objetivo do trabalho
- Artigos que abordavam como foco principal o tratamento de outra patologia diferente da asma

Inicialmente, ao pesquisar nas bases de dados citadas anteriormente pela palavra “*Cissampelos Sympodialis*”, foram encontrados um total de 30 artigos. Seguindo os critérios de exclusão apenas 22 artigos foram selecionados, destes 5 artigos abordaram sobre toxicidade e foram demonstrados na revisão, os 17 foram utilizados para demonstração dos resultados dado que atendem ao objetivo desta monografia.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Fisiologia do sistema respiratório

O sistema respiratório recebe este nome justamente por sua principal função ser a respiração, que é um processo de trocas gasosas. A troca gasosa acontece em dois níveis chamados de respiração interna e respiração externa. Na interna, também chamada de respiração celular, temos a utilização de oxigênio no interior das mitocôndrias para gerar trifosfato de adenosina (ATP) por fosforilação oxidativa e a produção de dióxido de carbono como produto de excreção. A respiração externa é o processo de trocas gasosas entre a atmosfera e os tecidos do corpo, envolvendo os sistemas circulatório e respiratório (STANFIELD, C.L, 2013).

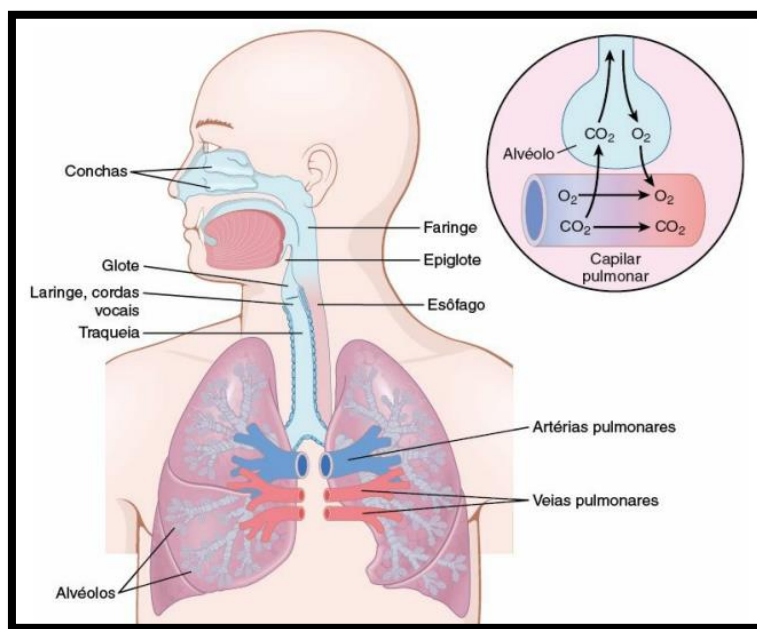
Alguns órgãos fazem parte do sistema respiratório, entre eles os pulmões, órgão localizado na cavidade torácica. Este órgão é dividido em lobos, o pulmão direito possui três lobos, o pulmão esquerdo dois lobos. Além disso, o sistema respiratório é dividido em vias respiratórias superiores e vias respiratórias inferiores. O caminho do ar pelo nosso organismo inicia pelas vias respiratórias superiores. O ar entra pela cavidade nasal e/ou cavidade oral e percorre um caminho até um tubo com formato circular que divide sua passagem para alimentos e para o ar, região essa denominada de faringe. Após a passagem pela faringe há dois caminhos que podem ser seguidos. No caso dos alimentos, o caminho segue pelo esôfago até o estômago. No caso do ar, este caminho é diferente, ele segue pela laringe, primeira estrutura das vias respiratórias inferiores que segue até os pulmões (STANFIELD, C.L, 2013).

Quando o ar entra pelo nariz, ocorrem três funções respiratórias pelas cavidades nasais. Primeiramente o ar é aquecido nas conchas do septo, em seguida o ar é umidificado e por último parcialmente filtrado. Os pelos presentes na entrada das narinas, são em parte responsáveis pela filtração do ar. Todas as regiões das vias aéreas, do nariz até os bronquíolos terminais são umedecidas, por uma camada de muco na superfície. Este muco é secretado pelas células caliciformes do revestimento epitelial e por pequenas glândulas submucosas (GUYTON, A.C; HALL, J.E, 2017).

Após a passagem pela laringe, o ar segue para a traqueia que se ramifica para os brônquios primários localizados um em cada pulmão, passa para os brônquios menores, que se ramificam e se tornam bronquíolos, pequenas vias aéreas com paredes de músculo liso. Estes se ramificam até os bronquíolos respiratórios

formarem uma área de transição entre as vias aéreas e o epitélio de troca do pulmão (SILVERTHORN, D.U, 2010). Na figura 1, podemos ver a representação das vias respiratórias superiores e inferiores.

Figura 1: Vias respiratórias



Fonte: GUYTON, A.C; HALL, J.E, 2017

A respiração é vital para o ser humano. Em repouso, um ser humano normal respira de 12 a 15 vezes por minuto. Cada respiração contendo cerca de 500mL de ar, ou seja, em torno de 6L a 8L de ar são inspirados e expirados por minuto. Quando o ar alcança os pulmões nos alvéolos, a difusão permite que o oxigênio entre no sangue dos capilares pulmonares e o gás carbônico, penetre nos alvéolos de onde pode ser expirado. Os alvéolos são revestidos por dois tipos de células epiteliais, as do tipo 1, que é o revestimento primário dos alvéolos recobre cerca de 95% da superfície e as do tipo 2 que são os pneumócitos granulares. Eles possuem células especializadas, incluindo macrófagos alveolares pulmonares (MAP), linfócitos, plasmócitos, células neuroendócrinas e mastócitos. Os MAP atuam na defesa pulmonar, processam antígenos inalados para ataque imunológico, porém em alguns casos pode ser prejudicial, pois ao ingerir grandes quantidades de substâncias irritantes, acabam liberando mediadores que provocam a inflamação (BARRETT, K.E et al, 2014).

A respiração é um processo que ocorre por meio do controle de descargas rítmicas espontâneas que partem do centro respiratório no bulbo. Vários fatores químicos podem afetar esse centro respiratório, desde a pressão parcial de dióxido de carbono até o oxigênio. Além disso, este sistema é composto de vias eferentes e vias aferentes, assim como diversos receptores que estão envolvidos em todo o processo. As vias eferentes que controlam as vias aéreas compreendem nervos parassimpáticos colinérgicos e nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC). Nas vias respiratórias, existem dois tipos de tônus: o tônus adrenérgico ou simpático, aquele que causa a broncodilatação e o tônus colinérgico ou parassimpático que provoca broncoconstrição (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

O primeiro é preenchido pela inervação simpática. Nela, os nervos simpáticos inervam as glândulas e os vasos traqueobrônquicos, mas não a musculatura lisa das vias aéreas humanas. Os receptores β -adrenérgicos, contudo, expressam-se abundantemente na musculatura lisa das vias aéreas humanas. O segundo é preenchido pela inervação parassimpática. Nela, os gânglios parassimpáticos estão imersos em sua maioria nos brônquios e bronquíolos, já as fibras pós-ganglionares inervam o músculo liso das vias aéreas, vasculares e as glândulas. Os receptores envolvidos são do tipo muscarínicos, existem três variações deste receptor presente nesta região, porém em predominância estão os receptores M_3 . Toda árvore respiratória, também é controlada por fibras não adrenérgicas e não colinérgicas, as chamadas NANC (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

As paredes dos brônquios e dos bronquíolos são inervadas pelo sistema nervoso autônomo. As células nervosas ali presentes, assim como os receptores presentes respondem a diversos estímulos, incluindo os mecânicos, como poeiras inaladas, ar frio, gases nocivos, fumaça e outros alérgenos, todos esses estímulos levam o organismo a gerar uma resposta, que normalmente são reflexos de espirros e tosse, que podem se tornar uma doença respiratória alérgica ou crônica. De forma repetitiva e em indivíduos propícios a desencadear a asma podem produzir uma resposta broncoconstritora e inflamatória característica da doença (BARRETT, K.E et al, 2014).

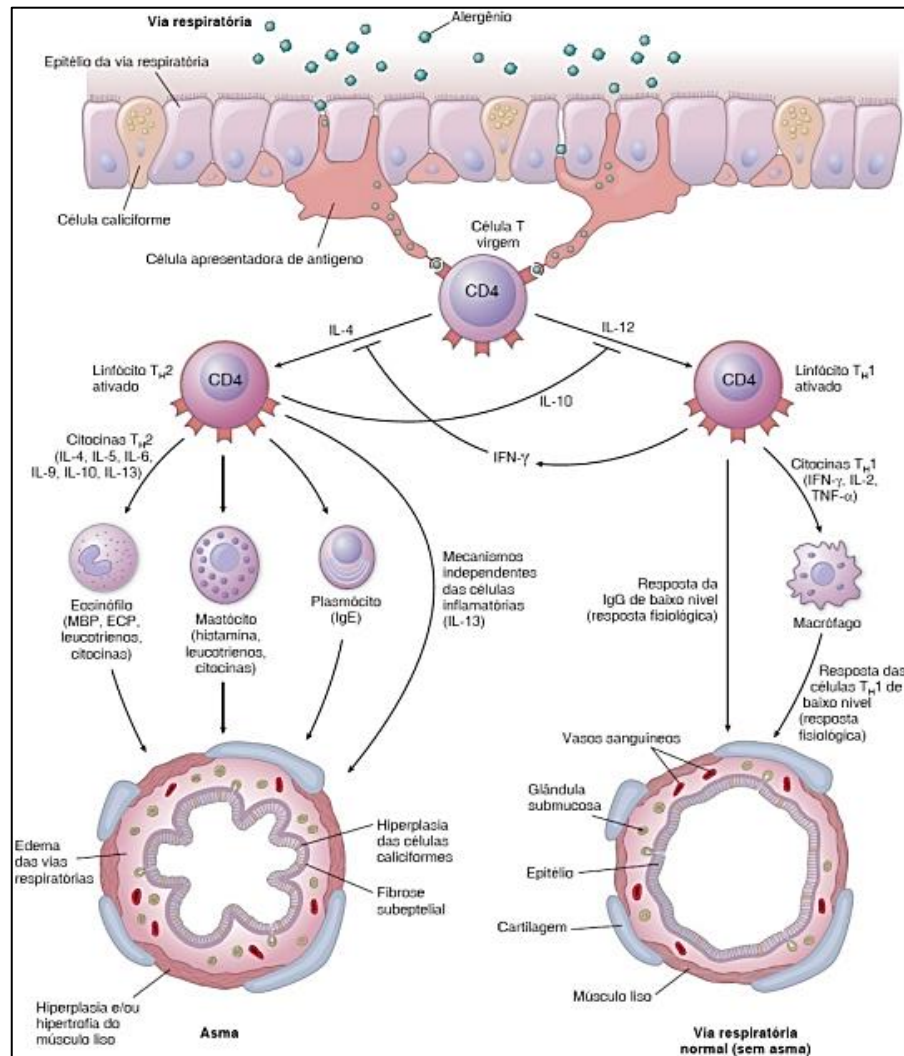
4.2 Asma e sua fisiopatologia

A asma é uma doença respiratória que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. De acordo com dados da OMS, mais de 300 milhões de pessoas convivem com a doença. Segundo o Ministério da Saúde, cerca de 8,4 milhões de brasileiros vivem com a doença. Os fatores de risco incluem desde fatores ambientais a fatores genéticos que podem influir na progressão da doença (BRASIL, 2022).

É caracterizada como uma doença crônica que compromete as vias respiratórias, a hiperresponsividade do músculo liso brônquico, desencadeia a inflamação e a variabilidade no calibre destas vias, com isso, os sintomas característicos (dispneia e sibilância) podem ser percebidos. Além disso, produção de muco e tosse podem acontecer. É uma doença pulmonar obstrutiva, mas também inflamatória. Pode ser considerada uma doença pulmonar obstrutiva devido a broncoconstrição, já o componente inflamatório está relacionado ao edema das vias respiratórias, a hiperplasia das células caliciformes, secreção de muco e infiltrado de células inflamatórias e imunes que secretam citocinas. Ao passo que a obstrução das vias aéreas seja reversível, com o passar do tempo e a frequência das crises, o processo de remodelamento das vias respiratórias pode vir a acontecer, provocando a deterioração da função pulmonar (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

O que difere um indivíduo normal de um paciente asmático é o nível da hiperresponsividade das vias respiratórias, ou seja, a propensão que essas vias possuem de sofrerem constrição quando estimuladas por um alérgeno. Esta hiperresponsividade é dividida em dois aspectos: Hipersensibilidade e hiper-reatividade. Na hipersensibilidade, tem-se uma resposta normal a estímulos anormalmente baixos. Já na hiper-reatividade, tem-se uma resposta exagerada a estímulo, em níveis normais. Os pacientes asmáticos apresentam uma resposta de constrição diante desses mínimos estímulos, de forma exagerada, sendo hiper-responsivos, já pacientes normais, não. Como pode-se observar na figura 2 (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Figura 2: Resposta imune asmática em indivíduos normais e sensíveis

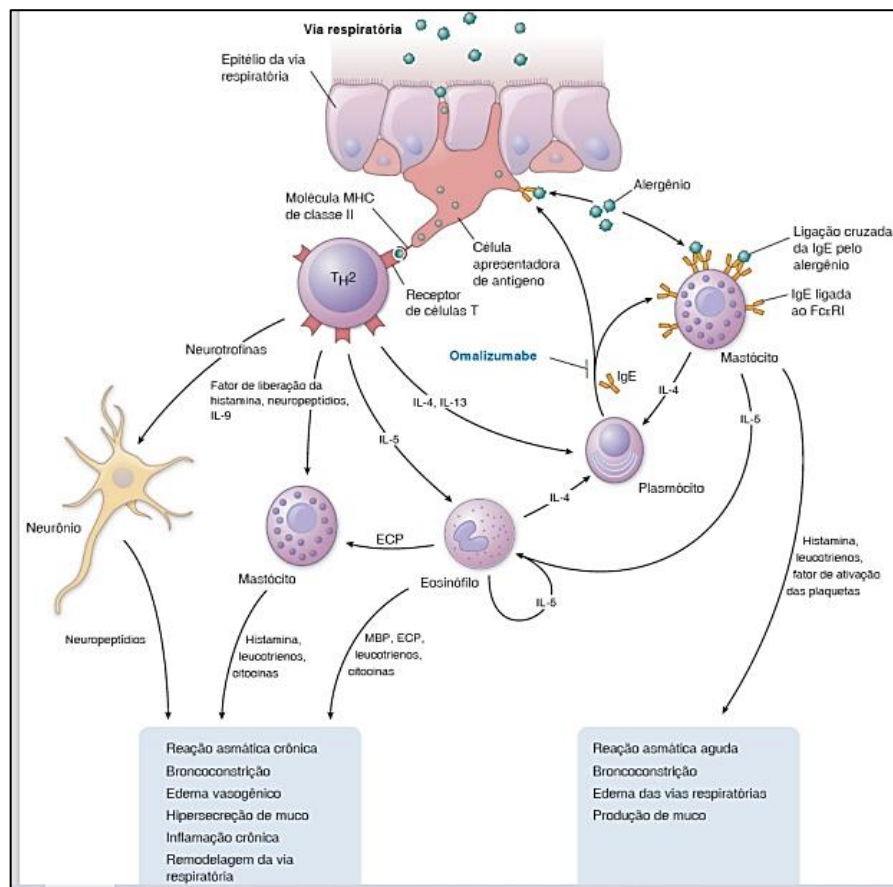


Fonte: GOLAN et al, 2009

A exposição à alérgenos induzem a produção de anticorpos IgE. Uma vez produzida, a IgE se liga a receptores com alta afinidade (FcεR-1) nos mastócitos na mucosa das vias respiratórias, e a reexposição ao alérgeno desencadeia a liberação de mediadores acumulados nos grânulos dos mastócitos e a síntese e a liberação de outros mediadores. Histamina, triptase, leucotrienos C4 e D4 e prostaglandina D2 liberados desencadeiam a contração da musculatura e o extravasamento vascular responsáveis pela broncoconstrição aguda da “reação asmática inicial”. Esta resposta com frequência é seguida em 3 a 6 horas por uma segunda fase de broncoconstrição mantida, a “reação asmática tardia”, associada a influxo de células inflamatórias na mucosa brônquica e aumento da reatividade brônquica. Supõe-se que esta reação

tardia seja causada por citocinas caracteristicamente produzidas por linfócitos Th2, em particular as interleucinas 4, 5, 9 e 13. Essas citocinas atraem e ativam eosinófilos, estimulando a produção de IgE por linfócitos B e a produção de muco pelas células epiteliais brônquicas (KATZUNG, B.G; TREVOR, A.J et al, 2017). Na figura 3, pode-se observar a resposta imune asmática, assim como os mediadores e células envolvidas na fase inicial e na fase tardia do processo asmático.

Figura 3: Resposta Imune asmática



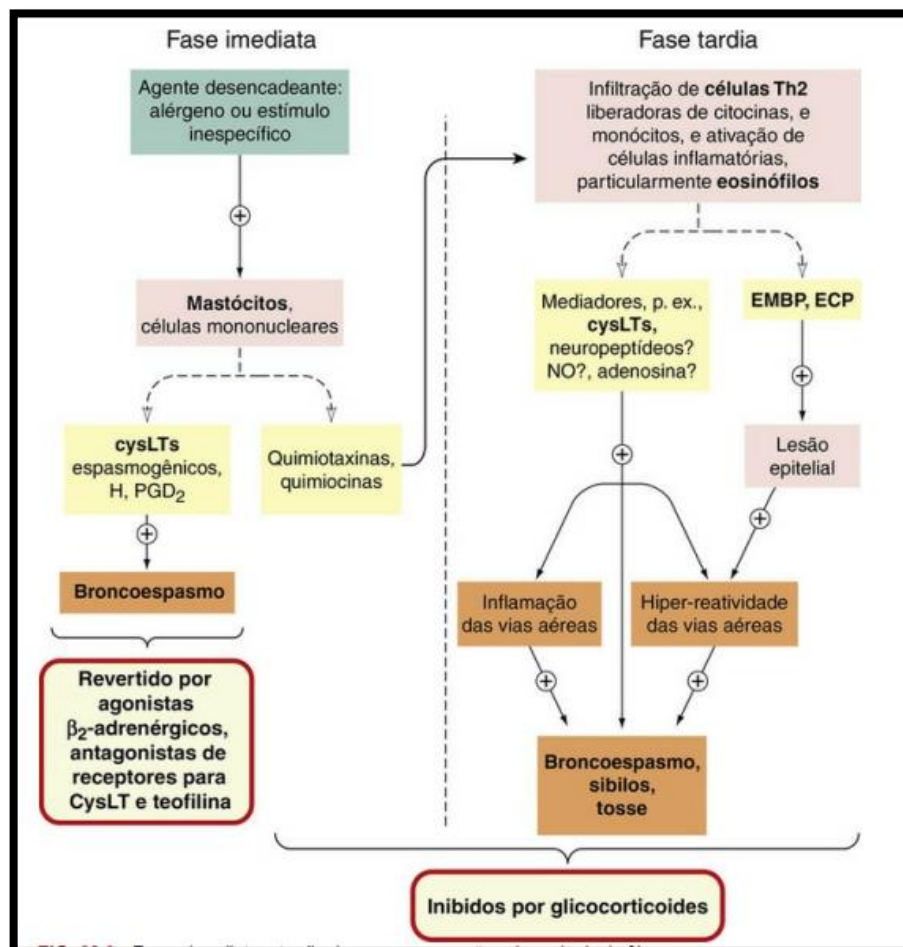
Fonte: GOLAN et al, 2009

No geral, a fase imediata é definida como a resposta inicial ao alérgeno, onde o sintoma característico principal, é o espasmo da musculatura lisa brônquica. Após crises agudas recorrentes, a inflamação se torna progressiva, gerando a fase tardia, onde células inflamatórias, como eosinófilos são atraídas pela triptase, molécula expressa por mastócitos além das citocinas secretadas. A triptase também é um mitógeno do músculo liso, o que gera uma hiperplasia desta musculatura nas vias respiratórias. O remodelamento das vias respiratórias, é um processo decorrente da

inflamação crônica gerada nestas vias, que pode acarretar um comprometimento irreversível da função pulmonar. Os mastócitos induzem este processo através da liberação de proteases e proteoglicanos. Os eosinófilos secretam grânulos citotóxicos, mediadores lipídicos e neuromoduladores que afetam o tônus das vias respiratórias, provocam lesão tecidual e induzem o remodelamento das vias aéreas (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Na figura 4, podemos observar a fase tardia e imediata sendo representada de acordo com os mediadores expressos nestes dois momentos. Além disso, podemos observar a classe de escolha dos fármacos utilizados em cada um dos estágios da asma, como os β_2 -adrenérgicos para tratamento agudo das crises de broncoespasmo e os glicocorticóides na fase tardia para o tratamento da inflamação crônica.

Figura 4 - Fase imediata e tardia da asma



Fonte: RANG & DALE, 2016

4.3 Asma e Aines. Qual a relação?

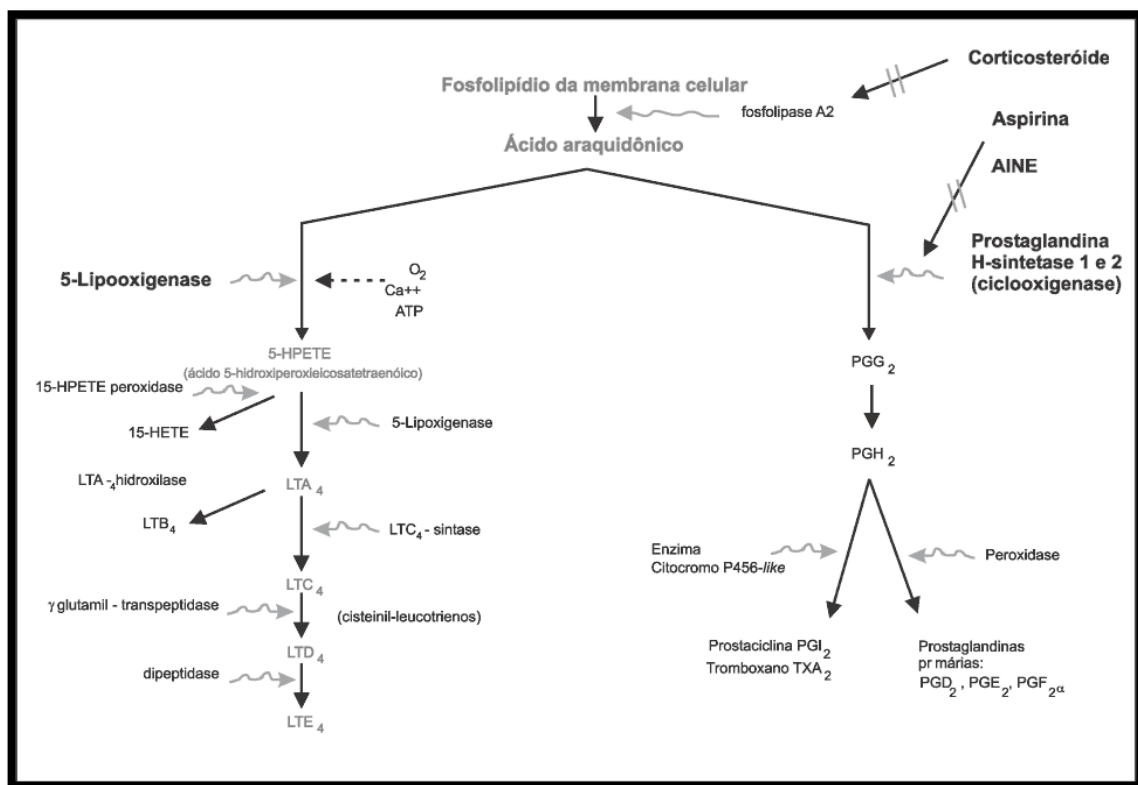
Os AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais, são um grupo de fármacos mais utilizados pela população em geral, o que contribui para o alto índice de reações adversas. Em 1922, WIDAL, foi o primeiro a relatar essa possível sensibilidade e a chamou de “Tríade da aspirina”, que envolvia asma severa, polipose nasal e intolerância ao ácido acetilsalicílico. A importância desta relação foi, 40 anos depois, reforçada por Samter e Beers. Porém, são as designações “asma induzida pela aspirina” (AIA) ou o termo equivalente “asma e rinite induzidas pela aspirina” (AIAR) as mais frequentemente utilizadas (FARIA, E. 2004).

A Aspirina, assim como outros inibidores da ciclooxygenase, pode desencadear asma em indivíduos sensíveis. Esta sensibilidade está relacionada com a produção e a sensibilidade anormal à leucotrienos. Em geral, pacientes com esta sensibilidade, tendem a produzir mais cisteinil-leucotrienos e possuir maior hiperresponsividade a eles. Esta alta hiperresponsividade aumenta a expressão de receptores a cisteinil leucotrienos nas células inflamatórias, sendo infra regulado pela dessensibilização à aspirina. Além disso, esta classe de fármacos ativa diretamente os eosinófilos e mastócitos nestes pacientes por meio de mecanismos independentes de IgE (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

A COX, enzima responsável pela geração de prostaglandinas (PG) a partir do ácido araquidônico, se apresenta sob uma forma induzida (COX-2) e uma isoforma diferente, constitutiva (COX-1). A COX-2 é indetectável nos tecidos em condições fisiológicas, mas aumenta sua expressão em até 80 vezes durante inflamação ou estímulo mitogênico. O estímulo à COX-1 regula processos fisiológicos normais e é responsável pela síntese de prostaglandinas 3 e 4. O maior benefício dos inibidores seletivos de COX-2 é um perfil favorável em efeitos colaterais, sem a perda da atividade anti-inflamatória. A inibição da COX por estes agentes parece ser responsável pelo desequilíbrio dos metabólitos do ácido araquidônico, com um aumento dos produtos derivados da lipoxigenase, os leucotrienos (LT), com propriedades broncoconstritora e pró-inflamatórias (ROSÁRIO, N.A; RIBEIRO, A.C. 2000).

Em pessoas sensíveis, a aspirina e os AINEs desempenharam um papel farmacológico inibitório sobre a atividade da prostaglandina sintetase, inibindo assim a COX-1 e COX-2 em todas as células. Com isso, há a interrupção da atividade das prostaglandinas 2 e como consequência uma superprodução na via dos Cisteinil - Leucotrienos pelo direcionamento para viaLOX (figura 5). Os leucotrienos são substâncias quimiotáticas e broncoconstritoras, sendo inflamatórias. Nestes pacientes, os pólipos nasais possuem alto nível de eosinófilos, células altamente produtoras de leucotrienos. Crescentes evidências indicam que os AINE inibidores altamente seletivos de COX-2 são bem tolerados por esses pacientes, revelando que é a inibição da COX-1 que desencadeia o broncoespasmo em pacientes susceptíveis (BECKER, et al 2003).

Figura 5: Biossíntese de Prostaglandinas e Leucotrienos



Fonte: BECKER, et al 2003

Com o aparecimento de anti-inflamatórios mais seletivos de COX-2, a análise do espectro inibitório dos anti-inflamatórios sugeria que a inibição da COX-1 era responsável pela broncoconstrição nos pacientes sensíveis. Assim, mesmo baixas

doses de aspirina, indometacina e piroxicam precipitaram o ataque de asma em pacientes com intolerância aspirínica (IA) por serem muito mais potentes inibidores da COX-1 do que COX-2. As drogas inibidoras preferencialmente da COX-2, nimesulida e meloxicam seriam mais bem toleradas. Os inibidores seletivos de COX-2, celecoxib e rofecoxib não produziram reação cruzada, podendo ser usados nos pacientes com polipose nasal (PNS) e IA (figura 6) (SZCZEKLIK, A; NIŻANKOWSKA et al, 2001)

Figura 6: Inibição dos anti-inflamatórios

EFEITO	DROGAS
Inibição predominante de COX-1 e COX-2	Piroxicam, Indometacina, Diclofenaco, Naproxeno, Ibuprofeno, Cetoprofeno, Flubiprofeno, Ácido Mefenâmico, Ácido flufenâmico, Ácido clofenâmico, Ácido tioprofênico, Fenilbutazona, Oxifenobutazona, Sulindaco, Tolmetina, Ketorolaco, Etodolaco, Diflunisal
Pequena inibição de COX-1 e COX-2	Acetaminofen
Inibição relativa da COX-2	Nimesulida, Meloxicam
Inibição seletiva de COX-2	Celecoxib, Rofecoxib

Fonte: BECKER, et al 2003

4.4 Diagnóstico da Asma

O diagnóstico da asma é realizado por meio da anamnese, ou seja, a observação de sintomas clínicos como tosse (podendo ser seca ou com eliminação de muco), chiado no peito, falta de ar, sensação de aperto no peito de forma repetida ou contínua, pela presença de histórico pessoal ou familiar de doenças alérgicas (histórico de asma na família, ou doenças como rinite, dermatite atópica) e pela melhora dos sintomas com o uso de broncodilatadores e pela realização quando necessário de exames confirmatórios como: espirometria, pico de fluxo expiratório (PFE), e testes como detecção de anticorpos IgE (ASBAI, 2017)

A espirometria é um dos exames funcionais que podem ser realizados para confirmação do diagnóstico. É utilizada para avaliar a função pulmonar de um paciente para fins de comparação com uma população normal, ou com medidas prévias do mesmo paciente. Pacientes com maior variação do fluxo aéreo ou quanto maior a variação dos fluxos excessivos, maior a chance do diagnóstico ser asma (BARRETT, K.E et al, 2014).

Nos distúrbios obstrutivos, por exemplo, frequentemente o volume residual aumenta porque um incremento da resistência dificulta não apenas inspirar, mas também expirar. Os pulmões ficam hiperinflados nessa situação, e a capacidade funcional residual e a capacidade pulmonar total (CPT) estão frequentemente aumentadas. Em contraste, frequentemente os distúrbios restritivos envolvem lesão estrutural dos pulmões, da pleura, ou da parede do tórax, que diminui a CPT e a capacidade vital (CV) que é o máximo volume de ar que pode ser expirado após uma inspiração máxima (STANFIELD, C.L et al, 2014).

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar a reversibilidade da limitação ao fluxo aéreo, ou seja, a resposta ao broncodilatador, bem como avaliar as mudanças em longo prazo da função pulmonar. Geralmente, em adultos com sintomas respiratórios típicos de asma, a observação de um aumento ou um decréscimo do VEF1 de mais de 12% do valor basal e superior a 200 mL é compatível com asma.

Outro recurso diagnóstico é o teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina. O tratamento com corticoide reduz a hiper-responsividade brônquica (HRB). Por isso, o TBP negativo em pacientes tratados não exclui o diagnóstico de asma. Adicionalmente, se o resultado do TBP for negativo, pode ser indicado, com cautela e durante estabilidade clínica, uma redução gradual e sob monitoramento do tratamento por 2-4 semanas, seguida de nova avaliação funcional. A função pulmonar dos asmáticos graves pode ainda ser avaliada através dos volumes pulmonares medidos por pletismografia, a qual acrescenta parâmetros que expressam obstrução, como hiperinsuflação e aprisionamento aéreo (PNEUMOLOGIA, J.B, 2021).

A asma alérgica pode ser identificada pela investigação da sensibilização IgE específica aos alérgenos aéreos feita por meio de testes cutâneos de leitura imediata (testes de punctura), com extratos alergênicos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica. A escolha dos alérgenos a serem testados deve ser criteriosa e com base nos principais alérgenos da região geográfica e aqueles presentes no ambiente domiciliar e ocupacional do paciente. Os testes cutâneos são, na prática clínica, o método mais utilizado devido à facilidade de execução, resultados rápidos, alta sensibilidade e menor custo (BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria 14, 2021).

4.5 Fármacos para asma e seus efeitos em longo prazo

Os principais objetivos do tratamento da asma são diminuir a intensidade e a frequência dos sintomas, além de reduzir o grau de limitação que o paciente apresenta devido a esses sintomas. No geral, o tratamento é realizado para aliviar os sintomas agudos (em sua maioria executados por um B agonista de curta duração) e tratar os sintomas crônicos. O tratamento farmacológico para controle em longo prazo, visa reverter e prevenir a inflamação das vias aéreas (WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016). Na figura 7, observamos os medicamentos e suas respectivas classes utilizados no tratamento da asma.

Figura 7: Fármacos utilizados no tratamento da asma

MEDICAÇÃO	INDICAÇÃO
β₂-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO CURTA	
Levosalbutamol Salbutamol	Asma, DPOC Asma, DPOC
β₂-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO LONGA	
Arformoterol Formoterol Indacaterol Salmeterol	DPOC Asma, DPOC DPOC Asma, DPOC
CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS	
Beclometasona Budesonida Ciclesonida Fluticasona Mometasona Triancinolona	Rinite alérgica, asma, DPOC Rinite alérgica, asma, DPOC Rinite alérgica Rinite alérgica, asma, DPOC Rinite alérgica, asma Rinite alérgica
ASSOCIAÇÃO β₂-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO LONGA/CORTICOSTEROIDES	
Formoterol + budesonida Formoterol + mometasona Salmeterol + fluticasona Vilanterol + fluticasona	Asma, DPOC Asma, DPOC Asma, DPOC DPOC
ANTICOLINÉRGICO DE AÇÃO CURTA	
Ipratrópio	Rinite alérgica, DPOC
ANTICOLINÉRGICO DE AÇÃO LONGA	
Brometo de aclidínio Tiotrópio	DPOC DPOC
MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS	
Montelukaste Zafirlucaste Zileutona	Asma, rinite alérgica Asma Asma
ANTI-HISTAMÍNICOS (BLOQUEADORES DO RECEPTOR H₁)	
Azelastina Cetirizina Desloratadina Fexofenadina Loratadina	Rinite alérgica Rinite alérgica Rinite alérgica Rinite alérgica Rinite alérgica
AGONISTAS α-ADRENÉRGICOS	
Fenilefrina Oximetazolina Pseudoefedrina	Rinite alérgica Rinite alérgica Rinite alérgica
ANTITUSSÍGENOS	
Benzonatato Codeína (+ guaifenesina) Dextrometorfano Dextrometorfano (+ guaifenesina) Guaifenesina	Supressor da tosse Supressor da tosse + expectorante Supressor da tosse Supressor da tosse + expectorante Expectorante
OUTROS FÁRMACOS	
Cromolina Omalizumabe Roflumilaste Teofilina	Asma, rinite alérgica Asma DPOC Asma

Fonte: WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016

4.5.1 Broncodilatadores: β_2 -adrenérgicos e anticolinérgicos

Os medicamentos agonistas seletivos de receptores β_2 -adrenérgicos, em particular o salbutamol, são atualmente os simpatomiméticos mais utilizados no tratamento da broncoconstrição asmática. Esses agentes diferem da epinefrina na sua estrutura por terem maior substituição do grupo amino e na posição dos grupos hidroxila no anel aromático. Eles são efetivos quando inalados ou administrados por via oral e têm duração de ação maior do que a epinefrina e o isoproterenol. Salbutamol, terbutalina, metaproterenol e pirbuterol estão disponíveis em inalador de dose medida. Administrados por inalação, esses agentes causam broncodilatação equivalente à produzida pelo isoproterenol. A broncodilatação atinge o máximo em 15 minutos e se mantém por 3 a 4 horas (KATZUNG, B.G; TREVOR, A.J et al, 2017).

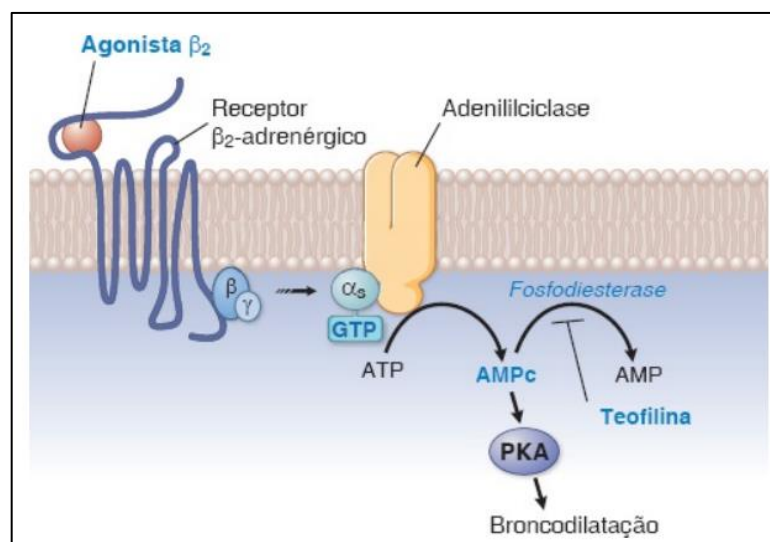
Seu principal efeito na asma é dilatar os brônquios sobre a ação direta aos receptores β_2 adrenérgicos da musculatura lisa. Eles são antagonistas fisiológicos dos broncoconstritores. Além disso, também inibem a liberação de mediadores de mastócitos, e a liberação de TNF- α de monócitos, além de aumentarem a remoção do muco por ação sobre os cílios. (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Em geral, como podemos ver na figura 8, o mecanismo de ação desta classe de fármacos é mediado pela ativação da adenilciclase e da produção de AMP cíclico. O beta receptor é composto por sete domínios acoplados a membrana, os agonistas de curta duração agem nos domínios mais externos, enquanto os de longa duração agem mais internamente, penetrando na membrana e estimulando o receptor. Este receptor β_2 é acoplado à proteína G, sua ligação leva à subunidade acoplada à proteína G a estimular a Adenilciclase e a produção de AMPc (GOLAN et al, 2009).

No pulmão, o AMPc provoca redução da concentração do cálcio intracelular por meio da ativação da proteína quinase A, assim inativa a quinase da cadeia leve de miosina e ativa a fosforilase da cadeia leve de miosina. Os agonistas β_2 adrenérgicos também abrem os canais de potássio, ativados pelo cálcio e dessa forma hiperpolariza as células da musculatura lisa das vias aéreas. A combinação de redução do cálcio intracelular, aumento da condutância do potássio da membrana e diminuição da fosforilação da cadeia leve de miosina leva ao relaxamento do músculo liso e à broncodilatação (GOLAN et al, 2009).

Os agonistas beta-2 adrenérgicos, são parcialmente seletivos para os receptores β_2 , concentrando o seu efeito sobre a musculatura brônquica, dessa forma evitando efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular. Os β_2 agonistas de curta duração, também chamados de BACAs, não possuem efeito anti-inflamatório e não devem ser utilizados como terapia única de pacientes com asma crônica. Porém em pacientes com asma intermitente ou broncoespasmo induzido por exercício, a monoterapia pode ser utilizada. Estes fármacos promovem a broncodilatação com pouca estimulação dos receptores alfa ou β_1 . Porém, ainda assim, alguns efeitos indesejáveis como taquicardia, hiperglicemia, hipopotassemia e hipomagnesemia podem ocorrer, mas são minimizados quando administrados por via inalatória, ao invés da via sistêmica. Os fármacos beta-2 agonistas de longa duração (BALAs), são fármacos que proporcionam o alívio dos sintomas por no mínimo 12 horas, entre os mais utilizados estão o Salmeterol e o Formoterol. A monoterapia com este fármaco é contraindicada, seu uso deve estar sempre associado de um fármaco para controle da asma como os corticosteroides inalatórios (WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016).

Figura 8: Mecanismo de ação dos agonistas β_2 adrenérgicos



Fonte: GOLAN et al, 2009

Na figura 9, podemos observar a terapia recomendada para alívio imediato dos sintomas e para tratamento em longo prazo de acordo com o grau de gravidade da doença.

Figura 9: Regras para o tratamento da asma

CLASSIFICAÇÃO	EPISÓDIOS BRONCO-CONSTRITIVOS	RESULTADOS DO PICO DE FLUXO OU ESPIROMETRIA	CONTROLE A LONGO PRAZO	ALÍVIO RÁPIDO DE SINTOMAS
Intermitente	Em menos de dois dias por semana	Próximo do normal*	Nenhuma medicação diária	β_2 -agonistas de curta ação
Leve persistente	Mais que dois dias por semana, mas não diário	Próximo do normal*	ICS dose-baixa	β_2 -agonistas de curta ação
Moderado persistente	Diário	60 a 80% do normal	ICS dose baixa + BALA OU ICS dose média	β_2 -agonistas de curta ação
Grave persistente	Contínuo	Menos de 60% do normal	ICS dose média + BALA OU ICS dose alta + BALA	β_2 -agonistas de curta ação

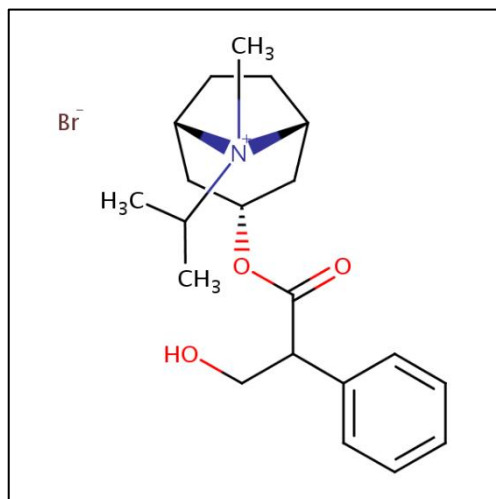
Fonte: WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016

Os anticolinérgicos foram os primeiros medicamentos utilizados para o tratamento da asma na medicina ocidental. As exacerbações da asma que não respondem a β_2 adrenérgicos ou em casos de pacientes que estes são contraindicados como por exemplo pacientes com arritmias cardíacas ou isquemia, o principal representante desta classe, o Brometo de Ipratrópio, é recomendado. Este é um sal de amônio quaternário (Figura 10), derivado da atropina. A atropina é uma substância que produz bastantes efeitos anticolinérgicos sistêmicos, incluindo taquicardia, náuseas, boca seca, constipação intestinal e retenção urinária, de forma inalada, pois é altamente absorvida pelo epitélio respiratório. Diferentemente da atropina, o ipratrópio não é absorvido significativamente, e esses efeitos adversos sistêmicos são minimizados. Entretanto, o ipratrópio inalado pode causar alguns efeitos adversos como boca seca e desconforto gastrointestinal decorrente de sua deposição na boca e absorção oral inadvertida; se o ipratrópio nebulizado entrar inadvertidamente em contato com olho, pode produzir midríase (dilatação da pupila) e elevação da pressão intraocular, resultando em glaucoma de ângulo fechado (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Como mecanismo de ação estes fármacos atuam como antagonistas competitivos nos receptores muscarínicos expressos nos pulmões (M_1 , M_2 , M_3 e M_4). Destes, o receptor M_3 é o mais importante, ele é excitatório e o principal no processo de mediar a contração do músculo liso e a secreção glandular de muco nas vias respiratórias. O Ipratrópio e Tiotrópio antagonizam o efeito da acetilcolina endógena nos receptores M_3 , e como consequência provocam bronco relaxamento e diminuição

da secreção de muco. Destes dois, o Tiotrópio é o que possui ação lenta, permanece por cerca de 5 a 6 dias, decorrente de sua dissociação lenta dos receptores M_1 e M_3 (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Figura 10: Molécula de Brometo de Ipratrópio



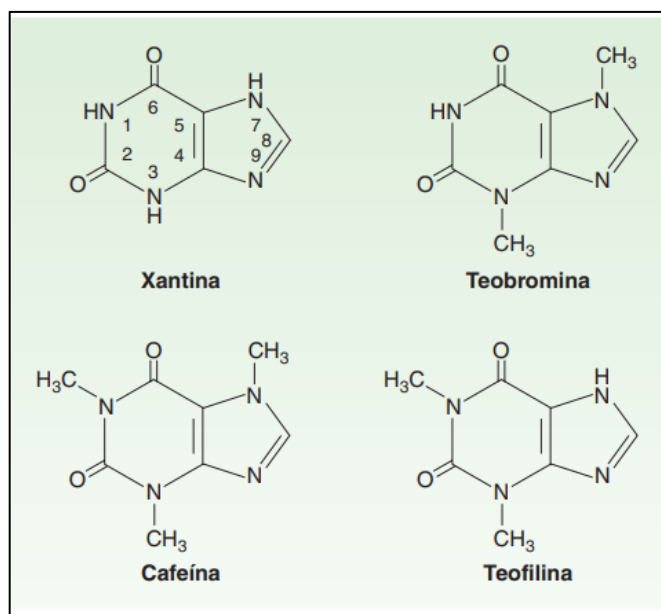
Fonte: SIELC, 2018

4.5.2 Metilxantinas

As três metilxantinas importantes são teofilina, teobromina e cafeína. Como principal fonte destacam-se bebidas como: chá, cacau e café, respectivamente (KATZUNG, B.G; TREVOR, A.J et al, 2017). Para o tratamento da asma, Teofilina e Aminofilina são as principais metilxantinas utilizadas. A preparação de teofilina comumente usada com propósitos terapêuticos é a aminofilina, um complexo da teofilina com etilenodiamina. Possuem um mecanismo de ação complexo e seu efeito broncodilatador provavelmente ocorre pela inibição inespecífica das isoenzimas da fosfodiesterases. Ao inibir a fosfodiesterase, consequentemente a degradação de AMPc na musculatura lisa das vias respiratórias é impedida, dessa forma, o músculo liso sofre relaxamento por meio de mecanismos celulares e moleculares, onde temos a redução do cálcio intracelular, o aumento de potássio na membrana e a redução de fosforilação da cadeia leve de miosina (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Na figura 11, pode-se observar as principais moléculas de metilxantinas.

Figura 11: Moléculas de metilxantinas



Fonte: KATZUNG, B.G et al, 2017

A margem terapêutica das xantinas é muito estreita, isto é, a dose tóxica é próxima da dose terapêutica. Por outro lado, seus níveis séricos, devido ao seu metabolismo hepático, podem ser marcadamente afetados por diversos fatores, incluindo idade, dieta, doenças e interações com outras drogas, tudo contribuindo para a complexidade no uso seguro destas medicações. As xantinas, dentre as drogas utilizadas no tratamento da asma são as que possuem maior risco de toxicidade (PNEUMOLOGIA, J.B, 2002).

Metilxantinas também inibem isoenzimas da fosfodiesterase das células inflamatórias. A inibição da fosfodiesterase do tipo IV em linfócitos T e eosinófilos exerce efeito imunomodulador e anti-inflamatório. Por meio desse mecanismo, a teofilina pode controlar a asma crônica mais efetivamente que seria esperado com base apenas em seu efeito broncodilatador. Alguns dos efeitos adversos das metilxantinas, incluindo arritmias cardíacas, náuseas e vômitos, também são mediados pela inibição da fosfodiesterase, embora as isoenzimas responsáveis ainda não tenham sido elucidadas. Justamente por não serem seletivas e provocarem muitos efeitos adversos, a utilização desta classe acontece de forma mais reduzida (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

4.5.3 Glicocorticoides

Os glicocorticoides, também chamados corticosteroides são os fármacos de primeira escolha para o tratamento da fase crônica da asma. Ou seja, essa classe de medicamentos atua como terapia de manutenção em pacientes com asma persistente. Estes medicamentos atuam no processo inflamatório das vias aéreas, buscando evitar ao máximo exacerbação das crises agudas, o agravamento da doença bem como o remodelamento das vias respiratórias (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Os corticosteroides inibem a liberação de ácido araquidônico por meio da inibição da fosfolipase A2, exercendo assim o efeito anti-inflamatório local nas vias aéreas. Atualmente, os corticosteroides inalatórios são mais utilizados que os sistêmicos, devido a redução dos efeitos adversos e pelo aumento do efeito, justamente pela maior concentração do fármaco ficar localizada nas vias respiratórias (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Eles não produzem relaxamento direto da musculatura lisa das vias respiratórias, mas reduzem a hiper-reatividade brônquica e a frequência das crises de asma quando utilizados regularmente. Seu efeito sobre a obstrução das vias respiratórias é, em parte, explicado pela contração de vasos ingurgitados na mucosa brônquica e pela potencialização dos efeitos dos agonistas dos receptores β , mas sua ação mais importante é a inibição da infiltração de linfócitos, eosinófilos e mastócitos nas vias respiratórias de asmáticos (KATZUNG, B.G et al, 2017).

Uma característica interessante e importante destes fármacos é que eles restringem a proliferação clonal de células Th, por meio da redução da transcrição do gene da IL-2, diminuem as citocinas, principalmente as citocinas de perfil Th2, que são responsáveis por recrutar e ativar eosinófilos, além de promover a produção de IgE e a expressão de receptores destes anticorpos (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Além disso, eles diminuem a transcrição de genes que codificam diversas proteínas pró-inflamatórias, assim como de citocinas. Além da citocina IL-2, eles diminuem a secreção de IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF- α , GM-CSF,

SCF, moléculas de adesão endoteliais, quimiocinas, sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), ciclo-oxigenase (COX), fosfolipase A2, endotelina-1 e receptor de NK1-2. A redução de IL-4 é importante pois ela induz a produção de IgE pelas células B, a redução da citocina resulta na redução de IgE. Outra citocina importante é reduzida, a IL-5, responsável pelo recrutamento de eosinófilos, principal célula inflamatória no processo asmático. A inibição destas duas citocinas, se torna um grande benefício na redução do processo inflamatório. Os corticosteroides também aumentam a transcrição de genes que codificam o receptor β 2-adrenérgico e diversas proteínas anti-inflamatórias como IL-10, IL-12 e antagonista do receptor de IL-1 (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Estes fármacos não reduzem diretamente os mastócitos, devido aos seus mediadores serem pré-formados. Porém a redução deles acontece de forma indireta conforme a inflamação é contida. Também atuam diminuindo a quantidade de células inflamatórias nas vias respiratórias, a lesão tecidual da região e a permeabilidade vascular, que é aliviada após a remissão do edema formado. Eles não afetam de forma direta a função contrátil do músculo, mas com a redução da inflamação, a hiperreatividade a vários estímulos broncoconstritores, como alérgenos, irritantes, ar frio e exercício reduz gradativamente (WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016).

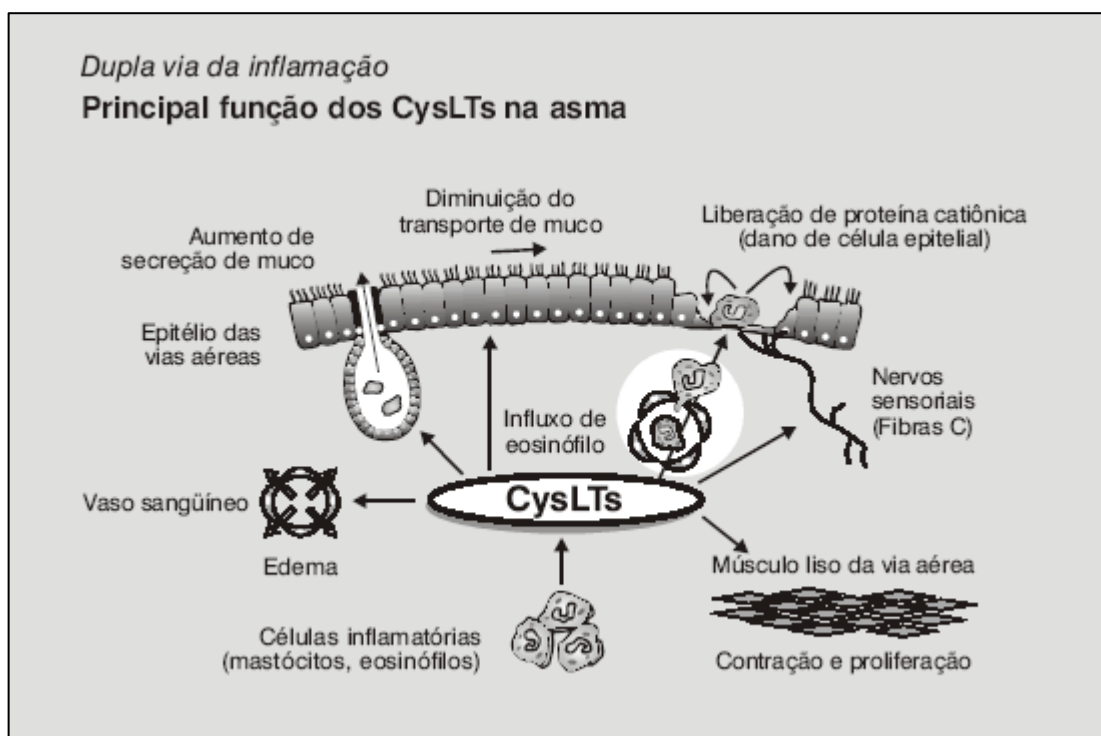
Os corticosteróides não curam a asma, são supressores da cascata inflamatória, por conta disso, precisam ser administrados cronicamente. Além disso, não são capazes de conter o remodelamento das vias respiratórias pela asma de longa duração e não controlada. Porém, ainda é a classe mais utilizada justamente por conter com seus efeitos que o processo inflamatório progride. Quando administrado em doses altas e por longos períodos, mesmo quando inalados, ocorre a absorção de quantidade suficiente de fármaco no trato gastrointestinal e no epitélio pulmonar, resultando em efeitos sistêmicos como osteopenia ou osteoporose no adulto e atraso do crescimento em crianças. Além dos efeitos sistêmicos, pode provocar efeitos adversos locais como candidíase orofaríngea e rouquidão, pelo depósito de fármaco na região da laringe e faringe. Em casos mais específicos, onde a asma não é controlada apenas com os corticosteroides inalatórios, é necessário utilizar uma espécie de reforço com corticosteroides sistêmicos como por exemplo a

prednisona, resultando em maior risco da presença de efeitos adversos (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

4.5.4 Antileucotrienos

Essa classe de fármaco é utilizada em casos de pacientes que não se adaptaram ao tratamento convencional. No geral, estes medicamentos devem ser utilizados de forma associada aos corticosteróides e não como terapia única. Os leucotrienos B₄ e os cisteinil leucotrienos são produtos do metabolismo do ácido araquidônico via da 5-lipoxigenase e parte da cascata inflamatória. A 5-lipoxigenase é encontrada em células de origem mielóide, tais como mastócitos, basófilos, eosinófilos e neutrófilos. Os LTB₄ são responsáveis por atrair quimicamente neutrófilos e eosinófilos, já os cisteinil leucotrienos promove a contração da musculatura lisa brônquica, aumentam a permeabilidade endotelial bem como estimulam a produção de muco. Ou seja, exercem um papel importante na progressão inflamatória da asma, como podemos ver na figura 12 (WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016).

Figura 12: Ação de Leucotrienos nas vias aéreas



Fonte: RIBEIRO, J.D et al, 2006

4.5.5 Imunomoduladores

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais com alvo nos próprios anticorpos IgE é uma nova abordagem no tratamento da asma. O anticorpo monoclonal Omalizumabe foi desenvolvido em camundongos para então ser "humanizado", reduzindo a probabilidade de causar sensibilização quando administrado a seres humanos. Grandes são as respostas inflamatórias mediadas por IgE na asma, por conta disso podemos induzir que a redução ou a remoção destes anticorpos pode reduzir os sintomas provocados por diferentes alérgenos. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio de ligação de alta afinidade do receptor de IgE (FcεRI) a IgE humana (KATZUNG, B.G et al, 2017).

Seu mecanismo de ação é diminuir a quantidade de IgE circulante e diminuir a remoção o da IgE remanescente ao FcεRI dos mastócitos. Por não efetuar ligação cruzada entre os dois, ele não induz anafilaxia. Omalizumabe afeta tanto a fase inicial da asma como a fase tardia, pois com sua ação o nível reduzir de IgE circulante, ocorre a infra regulação do receptor em mastócitos, basófilos e células dendríticas. Consequentemente, temos uma diminuição da estimulação dos linfócitos TH2 e da resposta asmática de fase tardia, além da redução esperada com a simples remoção da IgE circulante (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009).

Omalizumabe é indicado para casos de asma moderada a grave, em pacientes em que o tratamento convencional não tenha controlado suficientemente os sintomas. Por ser de alto custo, seu uso é limitado e é indicado para casos mais graves. A administração é feita por via subcutânea, justamente por se tratar de um anticorpo a cada 2 ou 4 semanas (WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A, 2016).

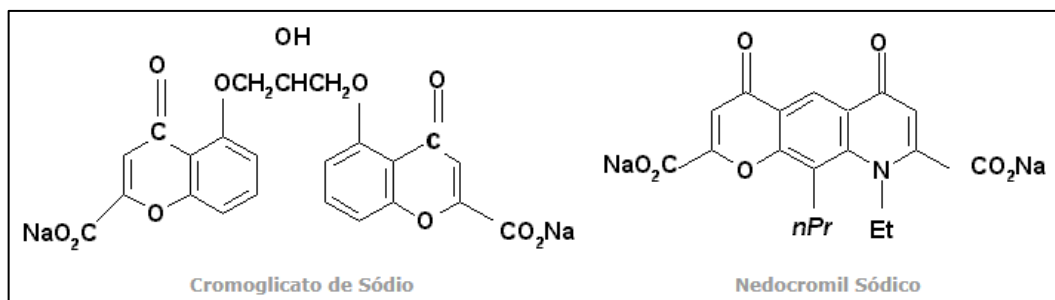
4.5.6 Cromoglicatos

O cromoglicato dissódico e o nedocromil já foram muito utilizados no tratamento da asma, em especial em crianças, mas atualmente foram superados por outros tratamentos, e o interesse por eles é em grande parte histórico. Ambos têm baixa solubilidade, são mal absorvidos pelo trato gastrointestinal e devem ser inalados na forma de pó microfino ou suspensão microfina. Esses medicamentos não produzem qualquer efeito sobre o tônus da musculatura lisa das vias respiratórias e não são efetivos na reversão do broncoespasmo asmático, mas são efetivos para inibir a asma induzida por antígeno e por exercício (KATZUNG, B.G; TREVOR, A.J et al, 2017).

Estudos demonstraram que os cromoglicatos atuam inibindo uma resposta alérgica a um estímulo antigênico, porém não aliviam a resposta alérgica uma vez desencadeada. Seu mecanismo de ação é por meio da alteração da função dos canais de cloreto, inibindo a ativação celular. A ação sobre os nervos é responsável pela inibição da resposta inicial do estímulo no mastócito e eosinófilo pela inibição da resposta inflamatória à inalação de alérgenos. O pré-tratamento com esses fármacos bloqueia a broncoconstrição (PNEUMOLOGIA, J.B, 2006).

São considerados estabilizadores da membrana de mastócitos, pois inibem sua degranulação, por meio da abertura dos canais de cloreto e é um grupo representado principalmente por dois fármacos: Cromoglicato de sódio e Nedocromil sódico (Figura 14). Porém, há apenas disponível para uso o Cromoglicato de sódio. Por possuírem baixa toxicidade são recomendados de forma segura em crianças, porém seu uso no tratamento da asma é limitado, pois em comparação aos corticoides são menos potentes (TELLES, P.A, 2022). Quando tomados regularmente (2 a 4 aplicações 2 a 4 vezes/ dia), ambos os agentes reduzem de forma discreta, mas significativa, a intensidade dos sintomas e a necessidade de uso de medicamentos broncodilatadores, sobretudo em pacientes jovens com asma alérgica

Figura 14: Moléculas de Cromoglicato de sódio e Nedocromil sódico



Fonte: TELLES, P.A, 2022

4.6 Efeitos do uso em longo prazo de glicocorticóides

O cortisol é o principal glicocorticoide produzido pelo nosso organismo. É sintetizado no córtex adrenal a partir do colesterol. Em condições normais, somente 5% do cortisol circula livremente e 95% permanecem inativo ligado a proteínas. A secreção do cortisol no nosso organismo varia, cerca de 10 a 20g são liberadas diariamente pela manhã, com pico às 8h. Possui meia vida de 90 minutos no plasma, é metabolizado no fígado e excretado pelas vias renal e hepática. Sua produção é regulada pelo eixo hipotalâmico hipofisário suprarrenal e é também influenciada pelo ritmo circadiano, situações de estresse e por seu *feedback* negativo sobre os receptores de glicocorticoides do hipotálamo e da hipófise. O uso de corticosteroides em altas doses e por longos períodos, pode levar a alguns efeitos indesejáveis com maior frequência. Estes efeitos podem variar de indivíduo para indivíduo, além de sofrer influência da sua farmacocinética ou fatores como genética, idade, sexo e doenças de base (hepatopatias, nefropatias). Além disso, a utilização de outras drogas pode interferir nos níveis séricos dos corticosteroides (FREITAS, T.H; SOUZA, D.A.F et al, 2007).

Como um de seus efeitos, e o próprio nome já diz, os glicocorticoides, também chamados de corticosteroides, possuem esse nome justamente por exercerem efeito no metabolismo da glicose. Eles aumentam a gliconeogênese hepática, estimulando enzimas gliconeogênicas como o fosfoenolpiruvato carboxicinase e glicose 6 fosfatase, além disso, aumentam a resposta hepática ao hormônio glucagon e a liberação de substratos para a gliconeogênese a partir de tecidos periféricos, principalmente os músculos. Os glicocorticoides também alteram o metabolismo dos

carboidratos ao inibir a captação periférica de glicose no músculo e no tecido adiposo, o que resulta no aumento da secreção de insulina (FREITAS, T.H; SOUZA, D.A.F et al, 2007).

Em altas doses, eles agem no tecido adiposo, aumentando a lipólise, liberando glicerol e ácidos graxos livres. Mesmo sendo lipolíticos, em altas doses, estes medicamentos levam ao aumento da deposição de gordura, e aumentam o apetite devido ao nível elevado destes esteroides. Uma hipótese para a redistribuição de gordura é que os adipócitos do tronco e os periféricos diferem quanto à sensibilidade à insulina e aos efeitos lipolíticos dos glicocorticoides. Portanto, a variabilidade dos tecidos em responder à ação dos glicocorticoides (catabólica) e da insulina (anabólica) deve ser a causa da heterogeneidade da gordura corporal. Assim, como observamos, há maior deposição de gordura na face, região cervical, tronco e abdômen. O hipercortisolismo pode levar ao aumento dos níveis séricos de colesterol e triglicérides decorrente da elevação das lipoproteínas de baixa intensidade (VLDL e LDL). A síntese proteica corporal está reduzida em pacientes que tomam corticosteroides por longo período, devido à ação desses fármacos sobre a expressão do DNA e RNA celular (FREITAS, T.H; SOUZA, D.A.F et al, 2007).

Em geral, os corticosteroides sistêmicos, agravam os fatores relacionados à aterosclerose, aumento de lipídios, colesterol, pressão arterial, resistência à insulina e podem influenciar na obesidade. A síndrome de Cushing é um dos efeitos indesejáveis que o uso de corticoides em doses altas ou com frequência pode vir a acontecer (DONATTI, T.L et al 2011).

DONATTI, T.L et al 2011 observou a correlação entre o cortisol e o hormônio de crescimento e o efeito do uso de glicocorticoide de forma crônica nessa correlação positiva. Normalmente em situações fisiológicas normais, o cortisol estimula a liberação do hormônio de crescimento. Porém estudos in vivo, observaram que quando exposto a doses elevadas, o efeito é inibitório.

Os glicocorticoides também possuem influência sob a puberdade. Observou-se que em pacientes com a utilização prolongada destes medicamentos, têm queda nos pulsos das gonadotrofinas, alteração que reflete nos caracteres secundários sexuais. Além disso, o uso destes de forma prolongada e elevada, induziu a redução de

testosterona em homens. Por isso, o risco de terem a puberdade atrasada é maior em pacientes que fazem uso de glicocorticoides de forma prolongada na adolescência (DONATTI, T.L et al 2011).

A osteoporose, é outro efeito adverso que tem sido constatado em pacientes que fazem uso crônico destes fármacos. Os glicocorticoides, inibem a reabsorção de cálcio no túbulo renal, e a absorção no intestino por mecanismo independente de vitamina D. Além disso, diminuem o transporte ativo celular e a captação normal de cálcio, causando também uma diminuição na síntese de proteínas ligadoras de cálcio. Alterações precoces na coluna, lombar e a tendência a fraturas, podem ser observadas após o uso de cerca de 3 meses destes medicamentos de forma frequente. Porém, principalmente em jovens esse quadro pode ser revertido (DONATTI, T.L et al 2011).

Outros efeitos, como ação mineralocorticoide, redução de potássio, redução de colágena, formação de estrias, hipertensão, efeitos oculares (indução à catarata), efeitos gastrointestinais (formação de úlceras, pelo aumento da liberação de ácido clorídrico no estômago) e efeitos endócrinos também podem ser percebidos (FREITAS, T.H; SOUZA, D.A.F et al, 2007).

Atualmente, para controle da asma o uso de corticoides inalatórios a fim de reduzir os efeitos adversos sistêmicos têm sido preferíveis. Porém, em casos de asma grave ou persistentes, a terapia adjunta com corticosteroides sistêmicos tem sido utilizada, o que é um fator promissor para o risco destes eventos adversos. Estudos relatam que o uso de corticoides inalatórios por tempo prolongado reduz a estatura de crianças durante o primeiro ano de uso, pois estes fármacos influenciam em fatores como hormônio do crescimento, secreção e ação, fator 1 insulina - crescimento bioativo, síntese do colágeno e produção endógena, porém não interferiu no crescimento final na fase adulta. Porém, vários artigos demonstraram a influência de corticoides inalatórios como a Budesonida, na supressão da glândula adrenal, dessa forma hipoglicemia, parada no ganho de peso e na altura, além de alterações no cortisol sérico matinal foram relatados (AREND, E.E et al, 2005).

4.7 Medicamentos fitoterápicos

Plantas medicinais têm sido utilizadas em todo o mundo há milhares de anos como medida curativa ou preventiva. Existem relatos dos usos de plantas há mais de 4.000 anos, como a papoula (*Papaver somniferum*) e a maconha (*Cannabis sativa*). No Brasil, as plantas foram e são utilizadas pelos indígenas como ervas curativas por muito tempo. Um país com a maior biodiversidade do planeta, é composto por cerca de 20% de plantas superiores, cerca de 20% a 22% do planeta (DUTRA et al., 2016).

O mercado de medicamentos gira em torno de 1,1 trilhão de dólares anuais, um número crescente. Cerca de 35% de todos os medicamentos são oriundos de produtos naturais. Apesar de um valor alto ser obtido com o mercado de medicamentos, o mercado brasileiro de fitoterápicos ainda é modesto, mesmo com sua ampla biodiversidade (CALIXTO, 2019). Na área da oncologia, o número de medicamentos derivados de plantas medicinais chega a 60% (DUTRA et al., 2016).

Atualmente a busca por alternativas naturais tem se intensificado. Pesquisadores de todo o mundo têm voltado seus olhos cada vez mais para essa área. Aqui no Brasil, grande parte das pesquisas acontece com plantas nativas da região, dessa forma o processo de cultivo e as condições climáticas são conhecidas para se obter o objeto de estudo (BRAGA, C.M, 2011).

O Ministério da Saúde, a Política de Plantas medicinais e Fitoterápicas criada pelo Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, tem o objetivo de garantir de garantir a população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRAGA, C.M , 2011).

Em dezembro de 2008, foi publicada a Portaria nº 2.960, que aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e criou o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. O primeiro objetivo do programa é construir e aperfeiçoar o marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos (ANVISA, 2018)

Em 2014, a RDC nº 13 foi publicada e dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Segundo

o artigo 2 e o inciso 1 desta RDC: “São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade”. Além desta definição, no inciso 2 a RDC define Produtos tradicionais fitoterápicos: “Os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização” (ANVISA, 2014).

A RDC dispõe sobre diversos testes e relatórios que devem ser realizados e apresentados ao órgão competente a fim de garantir as propriedades farmacológicas, bem como a segurança e eficácia do medicamento de origem vegetal. Os ensaios clínicos ainda não realizados para comprovar eficácia e segurança devem ser realizadas as Boas Práticas Clínicas (BPC), a norma vigente para realização de pesquisa clínica, a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, que aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica, o guia de “Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos”, publicado pela OMS/MS, em 2008 (ANVISA, 2014).

Dessa forma, dentre as espécies vegetais em potencial para as mais diversas patologias existentes aqui no Brasil, podem ser utilizadas como matéria prima de um Medicamento fitoterápico ou de um Produto tradicional fitoterápico, desde que suas propriedades farmacológicas sejam eficazes e comprovadas e não apresentem toxicidade em sua dose terapêutica. Além do mais, as políticas assim como as legislações vigentes servem de base para que pesquisas sejam estimuladas a produzir um produto terapêutico de origem vegetal de qualidade.

4.8 *Cissampelos Sympodialis* e seus principais alcaloides

O gênero *Cissampelos*, compreende cerca de 19 espécies, destas 9 ocorrem aqui no Brasil. As raízes das diversas espécies de *Cissampelos*, sempre foram bastante utilizadas por indígenas e pela medicina popular para o tratamento das mais diversas patologias, como por exemplo: Disfunções gastrointestinais, doença do trato

genito-urinário, doenças cardiovasculares, mordidas de cobra, e doenças respiratórias (MANGUEIRA, et al 2010).

A espécie de *Cissampelos Sympodialis* pertence à família *Menispermaceae* e é uma trepadeira conhecida no Brasil popularmente como Milona (Figura 15). Ela é utilizada há muito tempo pela medicina popular e indígena para o tratamento de doenças respiratórias e desordens inflamatórias, como asma, rinite, bronquite e até mesmo resfriados comuns (FILHO, J.M; LIMA, N.T, et al 2020).

Figura 15: Espécie *Cissampelos Sympodialis*



Fonte: (FILHO, J.M; LIMA, N.T, et al 2020)

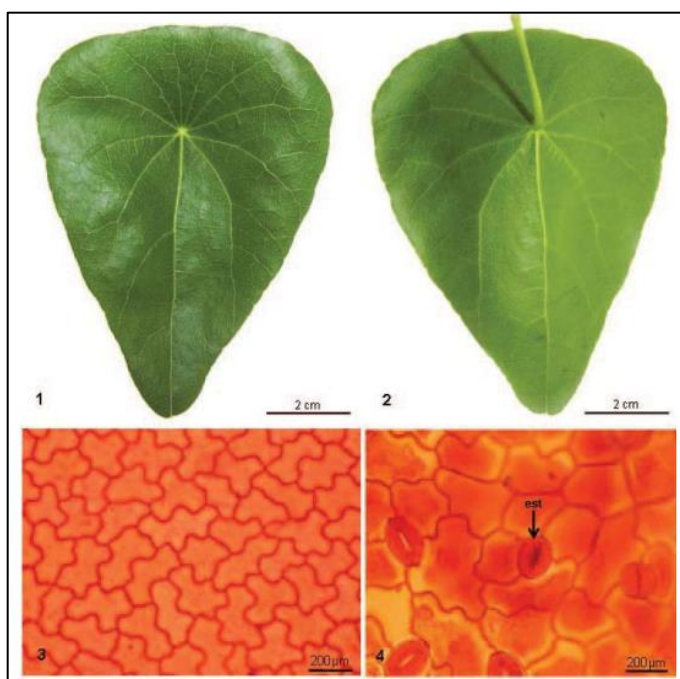
Cissampelos Sympodialis é uma espécie encontrada principalmente no nordeste e sudeste do país, e ocorre frequentemente em áreas abertas, solos argilosos e arbustos. Esta é uma das espécies mais estudadas e cultivadas no estado da Paraíba. Em 2012 foi instituída como vegetal símbolo da Paraíba pela Lei Nº 9.801, de 14 de junho de 2012, e suas propriedades farmacológicas são estudadas largamente até os dias de hoje (MANGUEIRA, et al 2010).

De acordo com estudo farmacobotânico realizado por PORTO, N.M et al 2008, por meio da análise macroscópica observou-se que as folhas da espécie de *Cissampelos Sympodialis* são alternas, pecioladas, possui formato oval a deltóide, margens inteiras, ápice obtuso a agudo, base truncada, discolor, face adaxial brilhante, verde-escuro e face abaxial opaca, verde-claro (como demonstrado na figura 16). Além disso possuem nervuras proeminentes, pecíolo reto, peltado e excêntrico, além de tricomas simples. Na análise microscópica das folhas, observou-se que a epiderme é hipoestomática com estômatos do tipo anomocítico e paredes

celulares anticlinais onduladas, delgadas na face adaxial, maiores e sinuosas a ondeadas na face abaxial.

Além disso, a presença de sacos secretores associados ao arco esclerenquimático, não foram observadas em *C. sympodialis*, diferenciando-a de *C. pareira* e *C. fasciculata*. Este é um achado importante para a caracterização da espécie. A fim que toda técnica de cultivo e manejo seja realizada adequadamente para que os efeitos terapêuticos da planta não sejam perdidos (PORTO; BASÍLIO; AGRA, 2008).

Figura 16: Análise farmacobotânica das folhas de *Cissampelos Sympodialis*

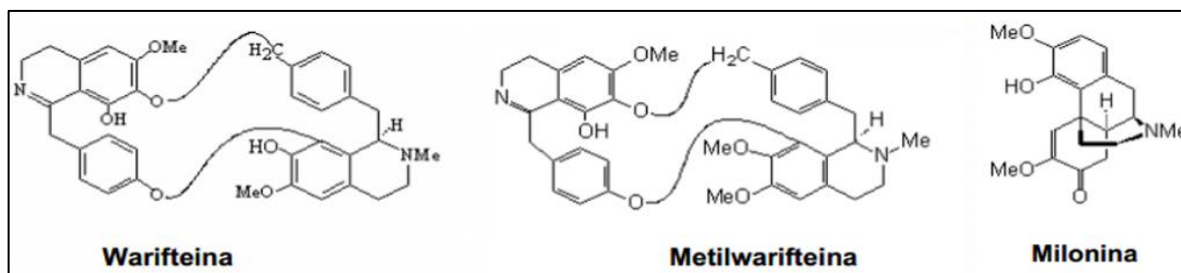


Fonte: PORTO, N.M et al 2008

O estudo químico realizado com esta espécie levou a identificação de três alcalóides principais: Warifteína e Metilwarifteína (Alcaloides do tipo bisbenziltetraisoquinolínico) e a Milonina (alcalóide do tipo Morphin) (ver figura 17).

A warifteína é o alcaloide isolado mais abundante, especialmente das raízes da planta. Nas folhas, além de termos altas concentrações de Warifteína e Metil Warifteína, ainda se têm a Milonina, que possui bastante semelhança com a molécula da codeína (MANGUEIRA, et al 2010).

Figura 17: Moléculas dos principais alcalóides de *Cissampelos Sympodialis*



Fonte: OLIVEIRA, J.B et al 2019

Um estudo recente, que buscava a padronização do extrato hidroalcoólico das folhas, relatou por meio de HPLC que a concentração dos três alcalóides durante o ciclo vegetativo da planta, atinge um mínimo durante o amadurecimento dos frutos (CAVALCANTI, A.C et al 2013).

A Warifteína, Metil Warifteína e a Milonina possuem efeitos anti-inflamatórios, antialérgicos e antiasmáticos demonstrados em vários estudos. Sua capacidade de reduzir ou inibir diversos mediadores inflamatórios já é comprovado, por isso os estudos com essa espécie têm se tornado cada vez mais promissores no tratamento da asma (OLIVEIRA, J.B et al 2019).

4.9 Toxicidade de *Cissampelos Sympodialis*

Em relação a toxicidade da planta, alguns estudos foram realizados a fim de avaliar este parâmetro. Em um trabalho desenvolvido por MAIOR, F.N et al 2003, o estado pós-natal de camundongos fêmeas expostos ao extrato de *Cissampelos Sympodialis* foi observado. Parâmetros como a duração da gestação; ganho de peso da mãe; número de filhotes por ninhada; peso dos filhotes; reflexo de endireitamento; dia de abertura dos olhos; dia de andar adulto e ocorrência de malformações foram analisados. A partir de estudos anteriores onde a dose terapêutica humana dose do extrato recomendada foi de 9 mg/kg/dia, o estudo foi realizado com grupo tratados com a progressão geométrica, baseados na portaria Nº 116/96 da SVS. Foram então utilizadas as doses de 9,0 mg/kg (uso popular), 45,0 mg/kg (cinco vezes a dose de uso popular) e 225,0 mg/kg (25 vezes a dose de uso popular), administradas por via oral (v.o).

Após a obtenção dos resultados estatísticos, neste estudo pré-clínico, a segurança do uso da *C. sympodialis*, em doses terapêuticas, por via oral, durante todo o período gestacional de ratas foi garantida. Dessa forma, é possível confirmar a ausência de efeitos adversos (MAIOR, F.N et al 2003).

Um outro estudo, desta vez realizado com voluntários humanos, foi desenvolvido no Hospital Lauro Wanderley/ UFPB-PB, com onze voluntários do sexo feminino e seis masculino. Estes ingeriram por via oral, durante quatro semanas, 150mL do chá de *C. Sympodialis* uma vez ao dia. Antes da primeira ingestão e após a última, os participantes foram submetidos a testes clínicos e laboratoriais de seu estado geral para analisar a toxicidade da planta. Após a coleta dos resultados, observou-se que não houve nenhuma alteração clínica ou laboratorial nestes pacientes, bem como nenhum efeito adverso, confirmando os dados obtidos em testes pré-clínicos realizados, e confirmando a baixa toxicidade da planta (MANGUEIRA, L.F et al 2015).

A fim de obter dados mais específicos acerca da toxicidade, os metabólitos secundários foram avaliados por ALVES, M.N et al. 2017. Em seu trabalho, ele avaliou a toxicidade in vivo por meio da inalação da infusão de folhas de *C. sympodialis* em camundongos Swiss por instilação intranasal, nas concentrações de 1 e 3 g/100 mL. O LC-MS/MS demonstrou que a infusão das folhas desta planta continha os alcaloides warifteína e metil warifteína. Após 15 dias, foram observados alguns parâmetros bioquímicos alterados, mas nada prejudicial, nenhum efeito prejudicial foi notado. As análises histológicas confirmam que não houve alterações no nível tecidual, confirmando a baixa toxicidade das plantas e de seus alcaloides.

Outro estudo desenvolvido por DINIZ, M.F et al, 2012 a fim de investigar os efeitos toxicológicos subagudos induzidos pelo extrato hidroalcoólico (AFL) em cães foi realizado. Nele, os métodos propostos pela Portaria 116/96 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, que regulamenta estudos de toxicidade para fitoterápicos no Brasil foi utilizada. A administração diária 5 vezes maior do AFL (45 mg/kg/dia) por via oral foi aplicada durante 4 semanas. Também foi confirmada ausência de toxicidade da planta neste estudo, dado que não foram apresentadas quaisquer alterações hematológicas ou bioquímicas do sangue dos animais.

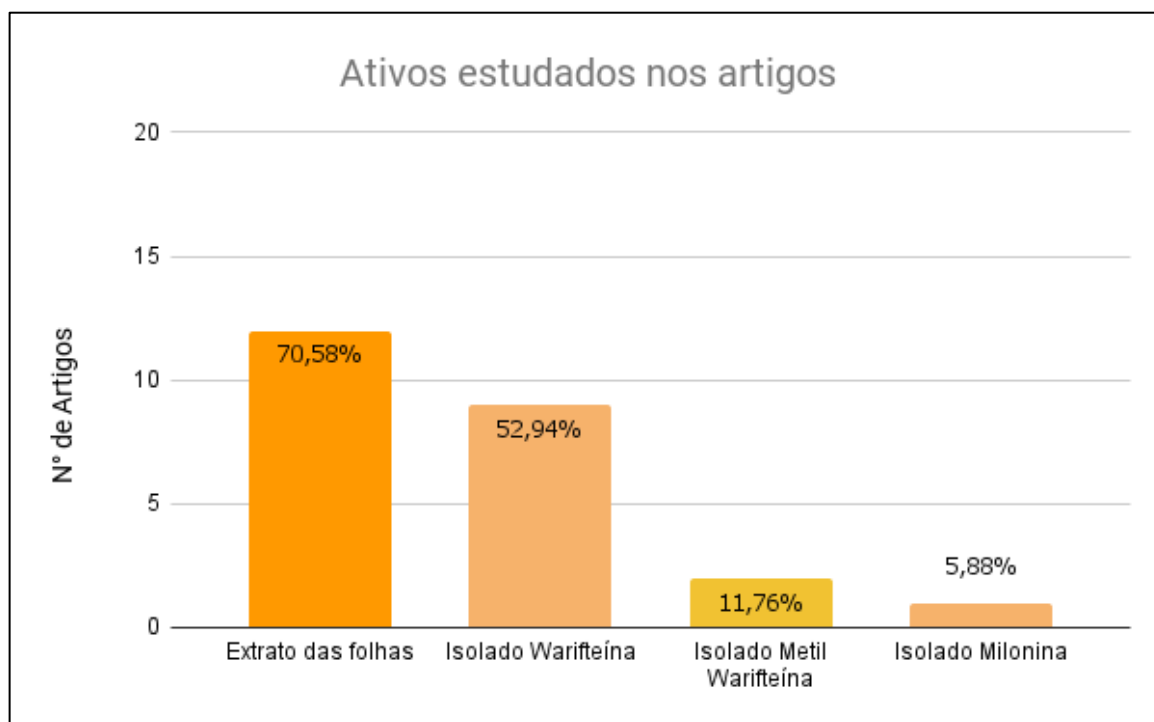
Dessa forma, diante da ausência de toxicidade nos trabalhos realizados acima, a utilização de *Cissampelos Sympodialis* bem como de seus alcaloides, se mostram como potenciais substâncias a serem utilizadas na terapia farmacológica de manutenção em pacientes asmáticos. No decorrer deste trabalho, será possível observar os diferentes mecanismos que o extrato hidroalcólico e os alcaloides de *C. sympodialis* apresentam frente à redução da inflamação, tornando-o possivelmente um potencial fitoterápico, alternativa terapêutica para o tratamento da asma.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao pesquisar pelo termo “*Cissampelos sympodialis*” nas bases de dados utilizadas, 30 artigos foram encontrados. Destes, 22 artigos foram selecionados dado que mais se adequaram às palavras chaves escolhidas para este trabalho. Assim, para demonstração nos resultados, como descrito na metodologia deste trabalho, 17 artigos foram utilizados, pois abordam acerca dos efeitos terapêuticos da *C. sympodialis* frente à modelos de asma. Os outros 5 artigos que tratam a respeito da toxicidade da planta e de seus alcaloides foram citados na revisão.

Os resultados aqui expressos, foram organizados de acordo com a similaridade do mecanismo farmacológico frente ao modelo de asma, bem como o material ativo utilizado para estudo: Extrato da planta ou Alcaloides isolados. Dos 17 artigos utilizados para discussão: 12 artigos tratam como objeto de estudo o extrato das folhas de *Cissampelos sympodialis*, 9 utilizam o alcaloide Warifteína isolado da planta, 2 abordam acerca da Metil warifteína e 1 utiliza apenas o alcaloide Milonina em seu estudo. Alguns destes artigos utilizados na discussão abordam tanto o extrato como algum dos alcaloides citados em um mesmo estudo, como demonstrado no gráfico 1.

Gráfico 1: Ativos de *Cissampelos sympodialis* estudados nos artigos



Fonte: Elaborado pelo autor. FARIAS, 2023.

5.1 Efeitos da *Cissampelos sympodialis* na redução de eosinófilos

Uma das principais características da asma, como pudemos ver, é ocorrer em duas fases principais, a fase imediata e a tardia. Na fase imediata, notamos que a atuação dos mastócitos mediado por IgE acontece de maneira mais expressiva e consequentemente temos a liberação de substâncias pró-inflamatórias como os leucotrienos e a histamina. Já na fase tardia, ocorre um processo mediado por citocinas, que recrutam células inflamatórias para iniciar um processo de inflamação crônica que pode levar ao remodelamento das vias respiratórias, bem como outros sintomas (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009). Dessa forma, os artigos aqui estudados foram separados de acordo com as principais características farmacológicas apresentadas pela *Cissampelos sympodialis*, frente aos mecanismos fisiopatológicos comuns em pacientes asmáticos.

Na tabela 1, apresentada logo abaixo, podemos observar os trabalhos científicos que abordaram como principal resultado a redução na migração de eosinófilos para o tecido, um achado importante, dado que a causa principal da inflamação crônica é provocada pelo recrutamento deste tipo celular durante o processo fisiopatológico.

Tabela 1: Trabalhos científicos que observaram redução na migração de eosinófilos

Autor/Ano	Parte da Planta	Ativo estudado	Dose	Via	Principais resultados
BEZERRA, C.R; ABREU, A.V et al 2006	Folhas	Extrato hidroalcólico Warifteína	4, 40 ou 400 mg/kg 50µg/animal	Oral	Pré e pós-tratamento com extrato e pré-tratamento com Warifteína reduziram infiltração por eosinófilos
BEZERRA, C.R; ABREU, A.V et al 2012	Folhas	Extrato hidroalcólico Warifteína	40mg/kg 2 mg/kg	Oral	Pré e pós-tratamento reduziram infiltração por eosinófilos
VIEIRA, G.C; LIMA, J.F et al, 2012	Folhas	Extrato hidroalcólico Warifteína Metilwarifteína	10 ou 100 mg/mL 2 mg/kg	Inalatória	Ambas as doses do extrato reduziram o influxo. A dose 100 mg/mL reduziu em 10 vezes.

					Metil Warifteína reduziu em 2 vezes
VIEIRA, G.C; GADELHA, F.A; PEREIRA, F.A et al, 2017	Folhas	Warifteína	2 mg/kg	Inalatória	Inibiu a migração de eosinófilos para a cavidade nasal.
LIMA, A.T; NEVES, N.M; COSTA, R.S et al, 2017	Folhas	Extrato hidroalcoólico e Warifteína	400 mg/kg 4 mg/kg	Oral	Ambos reduziram o número de eosinófilos, por redução de EPO e IL-5
CAVALCANTI, R.F; GADELHA, F.A et al 2020	Folhas	Warifteína Metil Warifteína	2 mg/kg	Intranasal	Metil Warifteína reduziu a migração de forma significativa
SANTOS, C.B et al, 2020	Folhas	Extrato hidroalcoólico Warifteína	40mg/kg 2 mg/kg	Oral	Ambos reduziram o recrutamento por meio da supressão de IL-5

Fonte: Elaborado pelo autor. FARIAS, 2023.

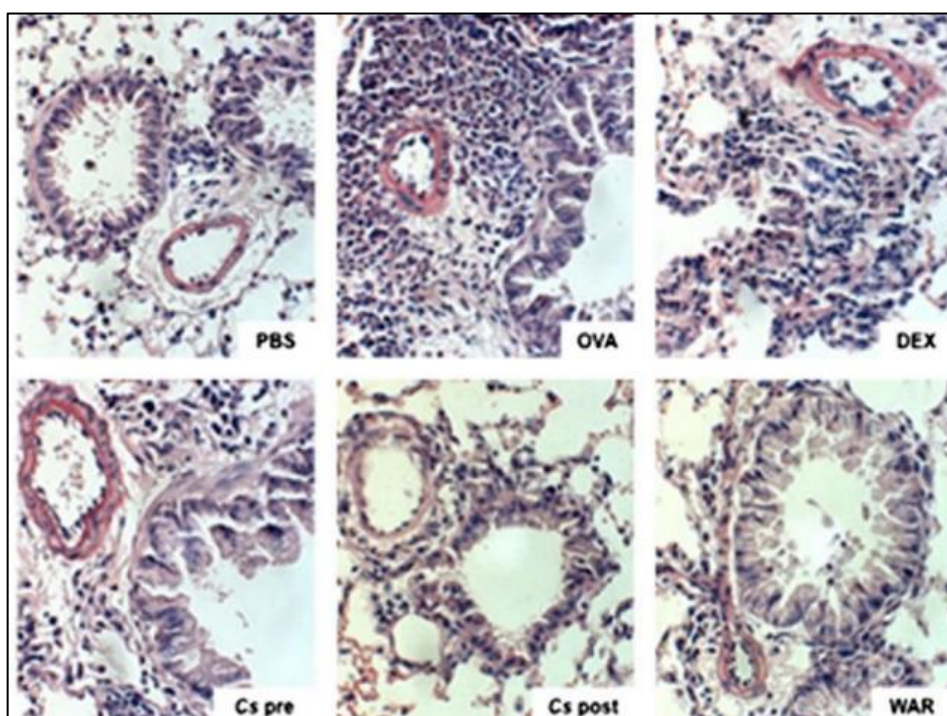
Ao analisar estes artigos, pode-se observar que há a redução na eosinofilia com o tratamento realizado com o extrato das folhas de *Cissampelos*, bem com seus alcaloides isolados: Warifteína e Metil Warifteína. Todos os artigos apresentados na tabela 1, tiveram seus estudos realizados em animais (Camundongos), o extrato bem como os alcaloides foram obtidos a partir das folhas da planta, as doses administradas variaram assim como a via de administração. Porém, nota-se um padrão, onde o tratamento por via oral recebe doses mais altas que a administração intranasal, ou inalatória, provavelmente devido à interferência no metabolismo e consequentemente na absorção.

De um total de 7 artigos que encontraram redução na migração e no número de eosinófilos após o tratamento, 5 analisaram o extrato hidroalcoólico de *C. Sympodialis* nas seguintes concentrações: 4 mg/kg, 10mg/ml, 40 mg/kg, 100mg/ml ou 400 mg/kg. Todos os 7 artigos, analisaram o alcaloide Warifteína nas

concentrações de: 2 mg/kg, 4 mg/kg e 50µg/animal. Destes sete artigos, apenas 2 analisaram o efeito da Metil warifteína na concentração de 2mg/kg.

Um estudo realizado por BEZERRA et al (2012) para avaliar a eficácia do extrato de *Cissampelos sympodialis* e seu alcaloide Warifteína em um modelo de asma em camundongos BALB/c, teve o tratamento com o extrato (40mg/Kg) e o alcaloide (2 mg/Kg) por via oral tanto como pré-tratamento (1h antes) e pós-tratamento (1h depois) executados no último desafio aerossol com ovoalbumina (OVA). Após a eutanásia destes animais, o lavado broncoalveolar foi coletado para as devidas análises. Como resultado, observou-se a redução no número de eosinófilos, em corte histológico pulmonar, ao comparar o grupo não tratado com o grupo tratado com o extrato ou a com Warifteína no pré-tratamento e apenas o extrato demonstrou inibição do infiltrado tecidual significativa no pós-tratamento após 24h (figura 18).

Figura 18: Efeito do tratamento com C. sympodialis e warifteína na infiltração eosinofílica



Fonte: BEZERRA, C.R et al, 2012

Em um estudo anterior desenvolvido por BEZERRA, C.R et al, 2006, os possíveis mecanismos de redução da eosinofilia foram demonstrados. Nesse estudo, observou-se que a eosinofilia presente na cavidade pleural e no lavado broncoalveolar, poderia ser resultante de 3 possíveis mecanismos: (i) Estimulação por

IL-5; (ii) Transmigração controlada por eotaxina e (iii) Ativação de eosinófilos recrutados. Portanto, o efeito direto de *C. sympodialis* na atividade locomotora dos eosinófilos in vitro foi investigado neste estudo, mas nenhuma interferência na quimiotaxia e na motilidade induzida por eotaxina foi observada.

Sendo assim, conseguiu-se observar que a ação da *Cissampelos* na redução de eosinófilos não ocorre de forma direta, pois seus mecanismos de motilidade são preservados mesmo diante da *C. Sympodialis*. O mecanismo pelo qual ela promove essa redução nos níveis deste tipo celular está sob efeito da redução de substâncias quimioatraentes, como a eotaxina e a liberação de leucotrienos, dados que foram reduzidos drasticamente quando submetidos ao tratamento com o extrato de *C. Sympodialis* bem como seu alcaloide Warifteína, sendo que se encontravam em níveis aumentados nos animais sensibilizados por OVA. Sendo assim, temos que as células produtoras de eotaxina nas vias aéreas podem ser um dos alvos do efeito antialérgico da *Cissampelos sympodialis* (BEZERRA, C.R; ABREU, A.V et al 2006).

A redução nos níveis de IL-5 (Citocina envolvida na produção e ativação de eosinófilos) e nos níveis de peroxidase eosinofílica (EPO) também são mecanismos que atuam no aumento do número de eosinófilos. Foi demonstrado nos trabalhos realizados por SANTOS, C.B et al, 2020 e LIMA, A.T et al, 2017, que o tratamento com o extrato hidroalcolólico e o alcaloide Warifteína da *Cissampelos sympodialis*, ambos administrados por via oral, interferem nestes dois aspectos. Os níveis de IL-5, uma citocina inflamatória, se encontra elevado em um grupo de camundongos sensibilizados por ovoalbumina, após o tratamento com o extrato (40 mg/kg) ou warifteína (2 mg/kg), esses níveis reduzem significativamente e consequentemente o número de células inflamatórias, incluindo eosinófilos, também se reduz, de forma semelhante ao grupo tratado com o fármaco Dexametasona (SANTOS, C.B et al, 2020).

Em outro modelo de alergia, dessa vez camundongos sensibilizados por *Blomia Tropicalis*, foi observado que a atividade de EPO se encontra elevada após sensibilização, indicando degranulação de eosinófilos (mecanismo inflamatório), e após receber o tratamento tanto com o extrato quanto com o alcaloide, estes níveis foram reduzidos. O aumento da atividade de EPO, é indicativo da migração de eosinófilos para a cavidade pulmonar, a redução destes níveis, reflete na redução da

migração deste tipo celular para os pulmões, o que foi confirmado pela redução de eosinófilos no grupo tratado após contagem celular diferencial do lavado broncoalveolar (LIMA, A.T et al, 2017).

Quanto à forma metilada da Warifteína (que já possui seu efeito redutor de eosinófilos descrito), o alcalóide Metil warifteína, tem sua atividade na redução eosinofílica relatada por CAVALCANTI, R.F et al, 2020 e VIEIRA, G.C; LIMA, J.F et al, 2012.

Eles observaram redução na migração de eosinófilos após o tratamento com 2 mg/kg por via intranasal, em ambos os estudos. Um achado semelhante ao do fármaco Budesonida foi encontrado, após o tratamento com o alcaloide na concentração descrita, a migração de eosinófilos para o fluido nasal e broncoalveolar foi reduzida. Além disso, diferentemente da Warifteína, a forma metilada reduziu também os níveis séricos de eosinófilos, o que sugere que a metilação da warifteína possa permitir que a molécula transmigre para a medula óssea e tenha ação supressora (CAVALCANTI, R.F et al, 2020).

O estudo de VIEIRA, G.C; LIMA, J.F et al, 2012 demonstrou resultados semelhantes, onde encontrou uma redução de eosinofilia na cavidade pleural, após o tratamento com Metil Warifteína com valores semelhantes ao grupo tratado com o fármaco imunossupressor já utilizado, Dexametasona. Assim como observou uma redução de 10 vezes nas células com alta concentração de grânulos (Eosinófilos) após o tratamento com o extrato inalado.

Estes estudos trazem resultados significativos perante a redução de eosinófilos em modelos de alergia e de asma, onde camundongos são sensibilizados com ovoalbumina para terem uma resposta alérgica induzida, e grupos são tratados com o extrato da *Cissampelos sympodialis* e seus alcalóides: Warifteína e Metil Warifteína. Podemos observar, que na maioria dos trabalhos aqui relatados e descritos, a avaliação é positiva. Ou seja, tanto o extrato como os alcalóides citados anteriormente apresentam atividade bastante satisfatória na redução no número de células inflamatórias, principalmente no número de eosinófilos, bem como sua migração. Estes achados são importantes, dado que um dos principais mediadores de uma

resposta inflamatória crônica são os eosinófilos, e estes induzem ao remodelamento das vias aéreas, uma consequência irreversível da doença.

Esta resposta inflamatória crônica, é tratada atualmente com uma principal classe de fármacos que em longo prazo trazem diversos efeitos adversos, os glicocorticoides. Nestes estudos, observamos que os resultados encontrados se assemelham aos obtidos com estes fármacos, além de termos a identificação de uma possível atividade imunossupressora da *Cissampelos sympodialis*.

Alguns possíveis mecanismos que estariam envolvidos na redução do número de eosinófilos, são descritos, e podemos perceber que o mecanismo principal do extrato e de seus alcalóides na redução do número de eosinófilos ocorre de forma indireta, por meio da redução de quimiotaxinas (como a eotaxina) ou pela redução nos níveis de IL-5, uma citocina produzidas por células Th2 e por mastócitos, que estimulam a secreção de IgE e consequentemente induzem a ativação de eosinófilos aumentando sua quantidade no organismo.

5.2 Efeitos da *Cissampelos sympodialis* na redução dos níveis de IgE

O primeiro contato do alérgeno com o nosso organismo ocorre por meio de sua interação com os anticorpos IgE, estes ficam localizados na superfície dos mastócitos, essa interação provoca a ativação dos mastócitos, provocando o que conhecemos como a fase inicial de asma, onde os sintomas iniciais observados são a broncoconstrição e a inflamação. A inflamação é iniciada pelas substâncias pró inflamatórias liberadas pela degranulação dos mastócitos, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas. A redução nos níveis de IgE pode indicar uma melhora clínica, bem como não induzir a liberação de substâncias inflamatórias, reduzindo os sintomas característicos (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Na tabela 2, podemos observar alguns trabalhos científicos estudados que apresentam resultados positivos frente a redução nos níveis de IgE, utilizando como tratamento o extrato de *Cissampelos sympodialis* ou algum de seus alcalóides.

Tabela 2: Trabalhos científicos que observaram redução nos níveis de IgE

Autor/Ano	Parte da Planta	Ativo	Dose	Via	Principais resultados
SANTOS, C.R; BALESTIERI, F.M, et al, 2004	Folhas	Extrato	200, 400 ou 600 mg/ Kg	Oral	Redução de IgE sérica e total em todas as concentrações, a produção reduziu em 18%, 42% e 59%, respectivamente
BEZERRA, C.R; PEÇANHA, L.M; PIUVEZAM, M.R, 2005	Folhas	Extrato hidroalcoólico	200 ou 400 mg/kg	Intraperitoneal	Ambas as concentrações reduziram IgE em 47% e 31% respectivamente
VIEIRA, G.C; LIMA, J.F et al, 2012	Folhas	Extrato hidroalcoólico, Warifteína e Metil Warifteína	10 ou 100 mg/mL 2 mg/kg	Inalatória	Extrato 100 mg/kg reduziu título de IgE sérico
VIEIRA, G.C; GADELHA, F.A; PEREIRA, F.A et al, 2017	Folhas	Warifteína	2 mg/ml	Inalatória	Reduziu níveis séricos de IgE
CAVALCANTI, R.F; GADELHA, F.A et al 2020	Folhas	Warifteína Metil Warifteína	2 mg/kg	Intranasal	Ambos reduziram em 8 vezes

Fonte: Elaborado pelo autor. FARIAS, 2023.

De acordo com a tabela apresentada acima, 5 trabalhos científicos demonstraram resultados na redução nos níveis de IgE. As doses utilizadas nos artigos que analisaram o efeito de redução de IgE pelo extrato hidroalcoólico foram de: 10 mg/mL, 100mg/mL, 200mg/kg, 400 mg/kg e 600 mg/kg, utilizando como via de administração, as vias oral e inalatória. Quanto aos alcalóides (warifteína e metil warifteína), a dose utilizada para tratamento nos três trabalhos foi de 2mg/kg e 2 mg/ml e a via de administração utilizada foi a intranasal e a via inalatória

Em relação ao extrato de *C. sympodialis*, o estudo desenvolvido por VIEIRA, G.C et al, 2012 demonstrou resultado na redução nos níveis de IgE de forma significativa apenas para a dose de 100mg/mL administrada como tratamento por via inalatória. Além disso, o estudo demonstrou que o extrato possui atividade sistêmica na modulação de células B, dado que reduziu os títulos séricos de IgE. Também foi observada uma redução nos níveis de IgE específica para OVA e sérica nos estudos desenvolvidos por BEZERRA, C.R et al, 2005 e por SANTOS, C.R et al, 2004.

Quando administrado por via intraperitoneal, a concentração do extrato de 200 mg/kg se mostrou mais eficaz na redução de IgE do que a de 400mg/kg, reduzindo os níveis de IgE em 47% e 31% respectivamente (BEZERRA, C.R et al, 2005). Já quando administrado por via oral, a dose em que foi observada uma redução maior nos títulos sérico e total de IgE, foi a dose mais elevada (600 mg/kg), em comparação com as de 400 mg/kg ou 200 mg/kg. A redução ocorreu em 59%, 42% e 18% respectivamente (SANTOS, C.R et al, 2004).

Sendo assim, provavelmente isso ocorre porque quando administrado por via oral, a substância passa pelo metabolismo de primeira passagem, e para que uma maior concentração de fármaco chegue à circulação sistêmica e desempenhe seu efeito local, uma dose maior deve ser administrada em comparação as vias intraperitoneal e inalatória.

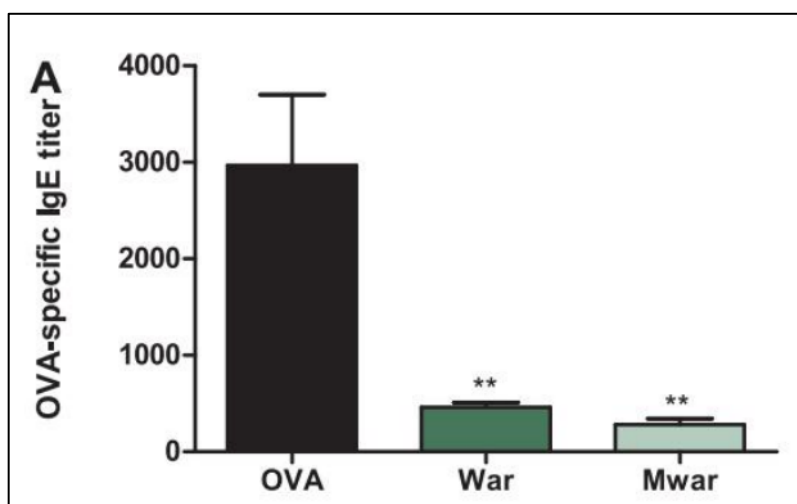
Os alcaloides também apresentaram efeitos positivos na redução dos títulos de IgE nas duas formas de administração utilizadas: Intranasal e inalatória. CAVALCANTI, R.F et al, 2020 observou que a Warifteína e a Metil Warifteína apresentaram uma redução de 8 vezes nos níveis de IgE na concentração de 2mg/kg por via intranasal por 4 dias uma hora antes do desafio com OVA (ver figura 19), o que também foi observado por VIEIRA, G.C et al, 2017 quanto ao efeito da Warifteína 2mg/ml por via inalatória, na redução dos níveis séricos de IgE.

Uma das principais células efetoras no processo alérgico e inflamatório é o mastócito, e sua ação é mediada por IgE. Quando uma pessoa é exposta a um alérgeno que foi sensibilizado, a ligação cruzada entre o alérgeno e a IgE ligada aos receptores de mastócitos resulta na liberação de vários mediadores, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas, todas essas substâncias medeiam a inflamação

(RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016). Ao reduzir os níveis de IgE, ou inibir sua ligação, reduzimos ou estabilizamos os mastócitos e sua degranulação, logo, conseguimos impedir ou reduzir a intensidade em que o processo desta cascata ocorre e consequentemente a redução dos sintomas nasais, incluindo a inflamação ocorrerá.

Os achados encontrados nestes trabalhos nos mostram que o extrato das folhas de *Cissampelos sympodialis*, bem como seus alcalóides isolados Warifteína e Metil Warifteína possuem uma atividade frente a redução dos níveis do título sérico e específico de IgE. Observamos também que seu efeito farmacológico irá depender da concentração utilizada e da via de administração escolhida.

Figura 19: Efeito da Warifteína e metil warifteína nos perfis de IgE. Medição por PCA



Fonte: CAVALCANTI, R.F; GADELHA, F.A et al 2020

5.3 Efeitos da *Cissampelos sympodialis* na redução de muco e na deposição de colágeno

A presença de inflamação recorrente, ou seja, de forma crônica, junto com a liberação de mediadores inflamatórios pode levar ao dano tecidual progressivo. A deposição de colágeno nas vias aéreas está relacionada ao espessamento destas vias. Na asma, observa-se hiperplasia e hipertrofia de glândulas submucosas que contribuem para a excessiva produção de muco. Todos estes fatores estão envolvidos com a dificuldade respiratória, broncoconstrição e consequentemente as recorrentes

crises inflamatórias que induzem o remodelamento da via aérea, processo este irreversível e que afeta obstante a qualidade de vida e a função pulmonar (MAUAD, T et al, 2014).

Devido a isso, observar em uma substância potencial na redução desses fatores, é bastante significativo. Notou-se que o extrato de *Cissampelos sympodialis*, bem como seus alcalóides Warifteína e Metil Warifteína apresentaram nos trabalhos descritos na tabela 3 resultados satisfatórios na redução de muco e deposição de colágeno.

Tabela 3: Trabalhos científicos que observaram redução de muco e deposição de colágeno

Autor/Ano	Parte da Planta	Ativo estudado	Dose	Via	Principais resultados
BEZERRA, C.R; ABREU, A.V et al, 2012	Folhas	Extrato hidroalcóolico e Warifteína	40mg/kg 2 mg/kg	Oral	Pré e pós-tratamento reduziram ambos os parâmetros
VIEIRA, G.C; LIMA, J.F et al, 2012	Folhas	Extrato hidroalcóolico	10 ou 100 mg/mL	Inalatória	100mg/ ml inibiu ambos os parâmetros
		Warifteína e Metil Warifteína	2 mg/kg		
VIEIRA, G.C; GADELHA, F.A; PEREIRA, F.A et al, 2017	Folhas	Warifteína	2 mg/ml	Inalatória	Redução de ambos os parâmetros
CAVALCANTI, R.F; GADELHA, F.A et al 2020	Folhas	Warifteína Metil Warifteína	2 mg/kg	Intranasal	Inibição de ambos os parâmetros

Fonte: Elaborado pelo autor. FARIAS, 2023.

Analisou-se aqui que dos 17 artigos com atividades farmacológicas relatadas em modelo de asma, 4 deles apresentaram atividade na redução de muco e na diminuição da deposição de colágeno, envolvendo o estudo do extrato e dos alcaloides. Pode-se observar que o extrato hidroalcóolico de *C. sympodialis*, nas doses 40 mg/kg, administrado por via oral e 100mg/mL administradas por via inalatória apresentaram redução na produção de muco e na deposição de colágeno. Apenas a

concentração de 10mg/mL não apresentou resultado frente a esses parâmetros como também observado em relação a redução nos níveis de IgE.

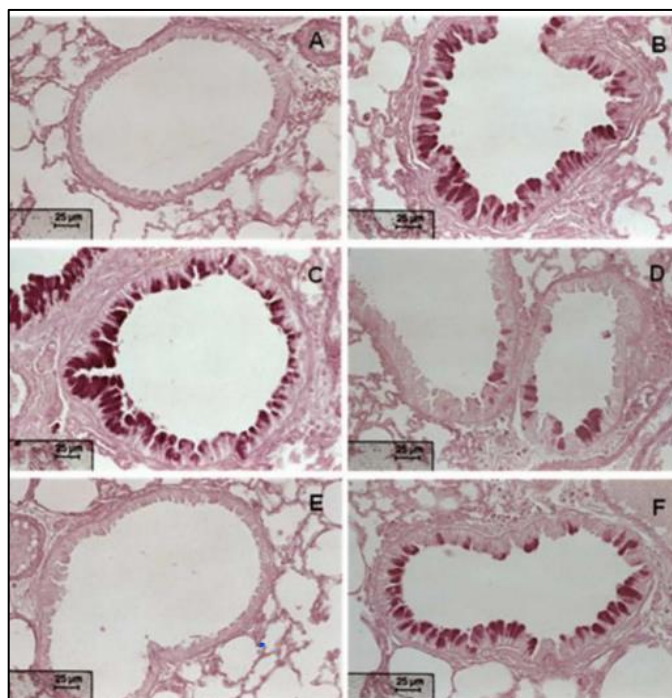
Os alcalóides Warifteína e Metil warifteína, nas concentrações de 2 mg/kg por via intranasal utilizada no trabalho de CAVALCANTI, T.D et al, 2020, Warifteína 2mg/ml por via inalatória e por via oral utilizada no trabalho de VIEIRA, G.C et al, 2017 e BEZERRA, C.R et al, 2012 também apresentaram estes efeitos.

O pré e pós-tratamento com o extrato de *Cissampelos sympodialis* e o pré-tratamento com o alcalóide Warifteína demonstrou resultados satisfatórios na redução de muco. Foi observado que a redução na produção de muco está relacionada a redução na porcentagem de células produtoras, sendo provavelmente o mecanismo responsável por esta diminuição. Neste mesmo trabalho também foi observado que houve a redução da deposição de fibras de colágeno nas vias respiratórias, após o tratamento. A deposição de colágeno é uma das características do processo de remodelamento das vias aéreas, que é um processo preocupante da fase tardia da asma, que uma vez instalado pode ser irreversível e provoca uma dificuldade respiratória ainda maior (BEZERRA, C.R et al 2012).

Um resultado semelhante ao obtido com Dexametasona (fármaco já utilizado no tratamento da asma), foi encontrado por VIEIRA, G.C et al, 2012. Em seu estudo ele observou que o tratamento com o extrato na concentração de 100mg/ml administrado por via inalatória reduziu ambos os parâmetros nas vias aéreas melhorando o aspecto estrutural do epitélio respiratório (figura 20). VIEIRA, G.C et al, 2017 observou que o tratamento com Warifteína também reduziu o acúmulo de muco e a deposição de colágeno, e que este efeito foi resultante da redução da hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes (responsáveis por produzir e secretar muco).

Dessa forma, observou-se que a redução de muco e a redução da deposição de colágeno ocorre após o tratamento com o extrato ou com o alcalóide em diferentes concentrações. Também se notou que a redução destes parâmetros característicos do remodelamento respiratório, ocorre por três mecanismos principais: Redução da porcentagem de células produtoras de muco e de células inflamatórias, redução da hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes.

Figura 20: Fotomicrografia representativa das vias aéreas e do parênquima pulmonar. Grupo salina (A), grupo OVA (B), grupo AFL 10 (C), grupo AFL 100 (D), animal naive (E) grupo Dexa (F)



Fonte: Vieira, G.C et al, 2012

5.4 Efeitos da *Cissampelos sympodialis* na liberação de citocinas

As citocinas são os principais mediadores da inflamação. Na asma, essas moléculas estão presentes desempenhando diversas funções. Em geral, elas se ligam a receptores específicos e regulam a atividade das células-alvo. Elas podem ser citocinas pró inflamatórias, que contribuem no processo de desenvolvimento da inflamação, e citocinas anti-inflamatórias que geralmente é liberada por monócitos ou macrófagos que respondem a estímulos. Na asma, a liberação de IL-10, principal citocina anti-inflamatória, está reduzida, o que leva a uma desordem no processo inflamatório destes pacientes (COSTA, C.H et al, 2009).

O processo da asma é dividido em duas etapas (inicial e tardia), em ambas as citocinas estão envolvidas. São elas que recrutam as células inflamatórias para agirem neste processo. As principais citocinas liberadas neste processo inflamatório são as citocinas liberadas pelos linfócitos T, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. A interleucina IL-4, um tipo de citocina, está diretamente envolvida no aumento de anticorpos IgE específicos ao alérgeno (CAMPOS, Hisbello S, 2017).

Portanto, uma substância capaz de estimular citocinas anti-inflamatórias e controlar os níveis das citocinas pró inflamatórias, pode ter grande influência na regulação e diminuição do processo inflamatório na asma e consequentemente no remodelamento das vias provocadas por ela. Na tabela 4, pode-se observar os trabalhos científicos que analisaram a influência do extrato de *Cissampelos sympodialis* e de seus alcaloides Warifteína e Metil Warifteína, na regulação de citocinas, papel importante para uma substância promissora no tratamento da asma.

Tabela 4: Trabalhos científicos que observaram alterações nos níveis de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias

Autor/Ano	Parte da Planta	Ativo	Dose	Via	Principais resultados
SANTOS, C.R; BALESTIERI, F.M et al 2004	Folhas	Extrato seco	200, 400 ou 600 mg/ Kg	Oral	Aumento da produção de IL- 10
PIUVEZAM, M.R; PEÇANHA, L.M et al, 2008	Folhas	Extrato seco	6,25 a 400 g/ml	-	Redução de IFN, aumento de IL-10 e IL-4
BEZERRA, C.R; ABREU, A.V et al, 2012	Folhas	Extrato hidroalcoólico Warifteína	40mg/kg e 2 mg/kg	Oral	Inibiu a produção de IL-13
LIMA, A.T; NEVES, N.M; CARVALHO, L.C et al, 2017	Folhas	Extrato e Warifteína	400 mg/kg 4 mg/kg	Oral	Apenas o extrato reduziu IL-5, aumentou IL-10
CAVALCANTI, R.F; GADELHA, F.A et al 2020	Folhas	Warifteína e Metilwarafteína	2 mg/kg	Intranasal	Redução de IL-4, IL-5, IL-13
SANTOS, C.R; BONDARENKO, E; ELSSIFIE, A.T et al, 2020	Folhas	Extrato hidroalcoólico Warifteína	40mg/kg e 2 mg/kg	Oral	Redução dos níveis de IL-5 e IL-13

Fonte: Elaborado pelo autor. FARIAS, 2023.

Ao analisar a tabela acima, observou-se que diferentes doses do extrato de *Cissampelos sympodialis*, bem como de seus alcalóides, administrados por vias distintas, resultaram na redução nos níveis de citocinas inflamatórias. Apenas doses mais elevadas do extrato administrados por via oral, estimularam a produção de IL-10, uma citocina que atua na atenuação do processo inflamatório.

Sabe-se que a IL-10, é uma citocina que regula o processo inflamatório, desempenha seu papel anti-inflamatório e tem capacidade de modular a resposta inflamatória por diminuir a síntese de citocinas associadas aos fenótipos Th1 e Th2 (BOM, A.T et al 2006). É produzida por uma ampla gama de tipos celulares: células dendríticas, monócitos, macrófagos, células T (CD4+, CD8+ e NK; linfócitos T regulatórios CD4+ CD25+), neutrófilos e células epiteliais. Ela tem um papel importante modulando e abafando respostas imunes exageradas em todo o sistema imune, inibindo a ativação de células T, a produção de IgE, o recrutamento de eosinófilos e muitos outros aspectos da inflamação alérgica (CAMPOS, Hisbello S, 2017).

A produção aumentada de IL-10 em doenças inflamatórias agudas representa um prognóstico favorável devido ao seu efeito anti-inflamatório, diminuindo a produção de citocinas pró inflamatórias (ou seja, TNF, IL-1, IL -6, IL-8) por macrófagos/monócitos (SANTOS, C.R et al, 2004). Por isso a elevação dos seus níveis pode ser um indício de regressão das inflamações provocadas pela asma.

Com a utilização de ELISA, 6 trabalhos científicos descritos na tabela acima, avaliaram os níveis de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias em grupos não tratados e grupos tratados com o extrato e com os alcaloides Warifteína e Metil Warifteína, a fim de avaliar seus efeitos na regulação deste parâmetro em modelo de asma em camundongos.

O aumento da citocina anti-inflamatória IL-10, foi observado apenas nos grupos tratados com o extrato de *C. sympodialis*, em concentrações mais elevadas e administrados por via oral. SANTOS, C.R et al, 2004 e LIMA, A.T et al, 2017 realizaram os tratamentos em modelo experimental com camundongos e observaram o aumento nos níveis de IL-10 nas concentrações 200, 400 ou 600 mg/ Kg e 400 mg/kg respectivamente. PIUVEZAM, M.R et al, 2008 analisou o efeito do extrato, porém in

vitro, em células do baço de camundongos e observou que as concentrações de 6,25 a 50 g/ml estimularam a produção de IL-10.

Nos outros trabalhos científicos desenvolvidos por BEZERRA, C.R et al, 2012, CAVALCANTI, R.F et al, 2020 e SANTOS, C.R et al 2020, a redução nos níveis das principais citocinas inflamatórias IL-4, IL-5 e IL-3 foram observados. Um resultado importante, dado que estas citocinas estão envolvidas em diversas etapas dos mecanismos inflamatório, desde a regulação e produção de IgE e consequentemente de mastócitos, até o recrutamento de células inflamatórias como os eosinófilos. A redução destas citocinas representa um aspecto atenuante desempenhado por *Cissampelos sympodialis* no processo inflamatório.

5.5 Efeitos da *Cissampelos sympodialis* na degranulação de mastócitos

Na tabela 5, demonstramos os artigos que observaram uma redução na degranulação de mastócitos, em grupos tratados com o extrato, e com os alcaloides Milonina e Warifteína.

Tabela 5: Trabalhos científicos que observaram a inibição da degranulação de mastócitos

Autor/Ano	Parte da Planta	Ativo estudado	Dose	Via de administração	Principais resultados
ALVES, A.F; VIEIRA G.C; GADELHA, F.A, 2017	Folhas	Milonina	0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg	Oral	Redução degranulação mastócitos in vitro
VIEIRA, G.C; GADELHA, F.A; PEREIRA, F.A et al, 2017	Folhas	Warifteína	2 mg/ml	Inalatória	Reduziu número de mastócitos e sua degranulação, pela redução de IgE
LIMA, A.T; NEVES, N.M; CARVALHO, L.C et al, 2017	Folhas	Extrato e Warifteína	400 mg/kg 4 mg/kg	Oral	Ambos inibiram a degranulação de mastócitos

Fonte: Elaborado pelo autor. FARIAS, 2023.

O extrato hidroalcólico em sua dose mais elevada 400 mg/kg administrado por via oral inibiu a degranulação de mastócitos. A Warifteína reduziu o número de

mastócitos e sua degranulação por via inalatória na concentração de 2mg/mL e por via oral em 4mg/kg. O efeito da Milonina também foi observado e sua administração oral em diferentes doses citadas na tabela 5, reduziram a degranulação de mastócitos in vitro, porém estudos com este alcalóide in vivo precisam ser realizados.

A inibição ou a redução da degranulação de mastócitos foi observada por três principais trabalhos descritos na tabela 5. Estes trabalhos notaram que esta inibição ocorre principalmente por um mecanismo: a redução nos níveis de IgE. VIEIRA, G.C et al, 2017 observou em seu estudo que a redução no número de mastócitos e na sua degranulação no tecido conjuntivo nasal após o tratamento com 2mg/ml de Warifteína está relacionada com a redução nos níveis de IgE, dado que este é o principal anticorpo responsável pela ativação dos mastócitos.

LIMA, A.T et al, 2017 também observou a inibição da degranulação de mastócitos pelo tratamento com o extrato e com o alcalóide nas concentrações descritas na tabela acima, além de notar que a redução de IgE, está envolvida com a inibição e a redução no número de mastócitos, que foi confirmado pela redução nos níveis de IL-13 (citocina produzida por mastócitos), também concluiu que o aumento significativo observado nos níveis de IL-10, são outro mecanismo envolvido na redução da degranulação dos mastócitos, dado que esta é uma citocina regulatória e também responsável por regular o crescimento e/ou diferenciação dos mastócitos, dentre outras células.

Um achado importante, é acerca do alcalóide Milonina. Foi estudado por ALVES, A.F et al, 2017 a ação deste alcalóide na inibição in vitro e in vivo na liberação de histamina por mastócitos ativados. Para observar este efeito, mastócitos foram isolados de camundongos, quantificação de histamina foi realizada e concluiu-se que houve a diminuição na liberação de histamina após o tratamento. Como a histamina é uma substância liberada por mastócitos na sua degranulação, nota-se que a Milonina atua nesse processo. Porém o mecanismo ainda é desconhecido.

Mais estudos precisam ser realizados para observar por meio de qual mecanismo a inibição da degranulação dos mastócitos acontece, porém uma sugestão dos autores é que provavelmente ocorra, por agir diminuindo o influxo intracelular de cálcio, já que alguns estudos demonstram que o composto 48/80

utilizado neste trabalho como um desafiador, além da histamina, ao provocar choque anafilático em outro grupo de camundongos, atua ativando os mastócitos por ligação a receptores acoplados à proteína G na membrana da célula e ativa a via da fosfolipase com ativação da proteína quinase C (PKC) e influxo de cálcio intracelular aumentado. Porém é uma hipótese que ainda precisa ser aprofundada (ALVES, A.F et al, 2017).

No mais, observamos aqui que a *Cissampelos sympodialis* bem como seus alcalóides Warifteína e Milonina, atuam inibindo a degranulação de mastócitos, por mecanismos distintos, um fator muito importante para reduzir a inflamação provocada na asma.

5.6 Atividade Broncodilatadora

Na fase inicial da asma, a broncoconstrição é provocada por diversos mediadores inflamatórios, a secreção de muco é aumentada, há formação de edema e todos estes fatores contribuem para o estreitamento das vias e a dificuldade respiratória. Dessa forma, substâncias que provoquem broncodilatação das vias aéreas são importantes para o tratamento destes pacientes, provocando alívio dos sintomas (RANGER; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2016).

Um experimento em anéis de músculo liso traqueal de cobaia observou o efeito relaxante do extrato de *Cissampelos sympodialis* nas concentrações de 10–40 g/mL comparando-o com o efeito exercido pela Aminofilina nas concentrações de 10-80 g/mL, efeitos broncodilatadores semelhantes foram encontrados nas duas substâncias. A atividade de AMPc e GMPc no músculo liso traqueal de cobaias também foi demonstrada no estudo, o extrato induziu uma inibição de 80% a 95% da atividade da fosfodiesterase de AMPc e GMPc indicando que é um possível inibidor não seletivo da fosfodiesterase e sua atividade broncodilatadora pode ser explicada a nível bioquímico pela inibição da fosfodiesterase e aumento da sinalização de nucleotídeos cíclicos (THOMAS, G. et al, 1997).

Portanto, o extrato de *Cissampelos sympodialis* desempenhar atividade broncodilatadora semelhante à um fármaco já em uso, além de seus outros efeitos

terapêuticos já descritos neste trabalho, demonstra ainda mais seu potencial como substância fitoterápica potencial no tratamento da asma.

Dessa forma, estudos in vivo devem ser realizados com o objetivo de observar a atividade broncodilatadora do extrato e de seus alcaloides mais especificamente.

6. CONCLUSÃO

Diante do que foi observado nos resultados apresentados, podemos concluir que a *Cissampelos sympodialis* é uma planta com potencial para se tornar uma alternativa de tratamento para pacientes asmáticos, dado que o extrato hidroalcólico e os alcaloides obtidos a partir das folhas da planta inibiram diversos mecanismos inflamatórios comuns na fisiopatologia da asma, promovendo a regressão da doença. Além disso, a ausência de toxicidade e de efeitos adversos foi relatada, tornando-a ainda mais promissora como alternativa terapêutica para o tratamento desta patologia. Porém, mais estudos clínicos devem ser realizados, a fim de determinar a concentração e via de administração mais adequada, assim como observar de forma mais específica seus efeitos terapêuticos nestes pacientes.

7. REFERÊNCIAS

- ALVES, M.F; FERREIRA, L.A; GADELHA, F.A. Toxicological evaluation *in silico* and *in vivo* secondary metabolites of *Cissampelos sympodialis* in *Mus musculus* mice following inhalation. **Natural Product Research**, v 33, 2019.
- ANVISA. Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada n. 26, de 13 de maio de 2014.**, p. 1–34, 2014.
- ANVISA. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018.** Disponível em: <Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos — Ministério da Saúde (www.gov.br)>. Acesso em: 12 de maio de 2023
- AREND, E. E. et al. Corticoide inalatório: efeitos no crescimento e na supressão adrenal. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 4, p. 341–349, jul. 2005.
- ASBAI. Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, 2017. Disponível em:<<https://asbai.org.br/como-e-feito-o-diagnostico-da-asma/>>. Acesso em: 16 de maio de 2023.
- BARRETT, K.E; BOITANO, S; BARMAN, S.M; BROOKS, H.L. Fisiologia médica de Ganong. 24 ed. Porto Alegre, **AMGH**, 2014.
- BARTHOLO, R.M. Differentiating chronic obstructive pulmonary disease from asthma in clinical practice. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, 2013
- BECKER, H. M. G. et al. Uso de analgésicos e antiinflamatórios em pacientes portadores de polipose nasossinusal eosinofílica tolerantes e intolerantes à aspirina. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 3, p. 312–316, maio de 2003.
- BEZERRA, C. R; ABREU, A.V; VIEIRA, G. C; FILHO, J. R; BARBOSA, J. M., PIRES, A. L; MARTINS, M. A; SOUSA, H. BANDEIRA, C.M; BOZZA, P. T; PIUVEZAM, M. R. Effectiveness of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine in airway hyperreactivity and lung remodeling in a mouse model of asthma. **International immunopharmacology**, 2012
- BEZERRA, C. R; ABREU, A.V; VIEIRA, G. C; FILHO, J. R; BARBOSA, J. MB; BANDEIRA,C.M; BOZZA, P. T;PIUVEZAM, M. R. Anti-allergic properties of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine. **International immunopharmacology**, 2006
- BEZERRA C.R; ELSSEFIE, E.B *et al.* *Cissampelos sympodialis* and Warifteine Suppress Anxiety-Like Symptoms and Allergic Airway Inflammation in Acute Murine Asthma Model. **Rev. Bras. Farmacognosia**, 2020
- BEZERRA-SANTOS, C. R.; PEÇANHA, L. M. T.; PIUVEZAM, M. R. *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) inhibits anaphylactic shock reaction in murine allergic model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2004
- BORGES, W.G. Antileukotrienes. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. 2001.

BRAGA, Carla de Moraes. Histórico da utilização de plantas medicinais. 2011. 24 f. Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas) — **Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília, Universidade Estadual de Goiás, Brasília, 2011.**

BRASIL, M. DA S. Asma: **Ministério da Saúde esclarece as dúvidas mais frequentes.** Disponível em: <Asma: Ministério da Saúde esclarece as dúvidas mais frequentes — Ministério da Saúde (www.gov.br)>. Acesso em: 12 maio. 2023.

BRASIL, M. DA S. **Ministério da Saúde.** Portaria conjunta nº 14, de 24 de agosto de 2021. Disponível em: <<https://brasilsus.com.br/wp-content/uploads/2021/08/portconj14.pdf>>. Acesso em: 23 de maio de 2023.

BRASIL, M. DA S. **Ministério da saúde.** Em 2012, o SUS registrou 1,3 milhão de atendimentos a pacientes com asma na Atenção Primária à Saúde. Disponível em: <em 2021, SUS registrou 1,3 milhão de atendimentos a pacientes com asma na Atenção Primária à Saúde — Ministério da Saúde (www.gov.br)>. Acesso em: 23 de maio de 2023.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, 2019.

CAPÍTULO III - tratamento. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, p. 9–21, jun. 2002.

CARVALHO, P.R; CANÇADO, J.E; PIZZICHINI, M.M et al, 2021. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. **J Bras Pneumol**, 2021.

CAVALCANTI, A.C.; MELO, I.C.A.R.; MEDEIROS, A.F.D.; NEVES, M.V.M.; PEREIRA, A.N.; OLIVEIRA, E.J. Studies with *Cissampelos sympodialis*: the search towards the scientific validation of a traditional Brazilian medicine used for the treatment of asthma. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2013.

CAVALCANTI, F.P.R; GADELHA, A.A.F; JESUS, T.G; SILVA, L.H; FERREIRA, L.K.D; FERREIRA, L.A.M; VIEIRA, G.C. Warifteine and methylwarifteine inhibited the type 2 immune response on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) experimental model through NF-κB pathway. **International Immunopharmacology**, 2020.

CONITEC. **Comissão Nacional de Tecnologias do SUS.** Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da doença pulmonar obstrutiva crônica. Disponível em: <[extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://sppt.org.br/wp-content/uploads/2022/08/PCDT_DPOC_2022.pdf](https://sppt.org.br/wp-content/uploads/2022/08/PCDT_DPOC_2022.pdf)>. Acesso em: 23 de maio de 2023.

DINIZ, M.F.F; SANTOS, H.B; CUNHA, M.A; DUARTE, J.C; MORAIS, M.A; MEDEIROS, I.A. Estudos de toxicologia subaguda da fração aquosa do extrato etanólico das folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) em cães. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, supl., p. 89-91, 2002.

DONATTI, T. L. et al. Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 1, p. 4–12, jan. 2011.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 1 out. 2016.

FARIA, E. Asma brônquica e rinite induzidas por anti-inflamatórios não esteroides. **Revista portuguesa de Imunoalergologia**, 2004.

FARIAS, JH. REIS, A.H et al.Effects of Stingless Bee Propolis on Experimental Asthma. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014.

FILHO, J.M; LIMA, N.T; OLIVEIRA, J.B; MANGUEIRA, L.F.B; DINIZ, M.F; PIUVEZAM, M.R. *Cissampelos Sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) Milona de 1988 a 2020. **Editora UFPB**, 2020.

FREITAS, T. H. P. DE.; SOUZA, D. A. F. DE . Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 1, p. 63–70, jan. 2007.

GOLAN, D. E; T., A. H; ARMSTRONG, E. J. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2012. 2101 p.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 13 ed. Rio de Janeiro. **Elsevier**, 2017.

IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, p. S447–S474, nov. 2006.

KATZUNG, B.G; TREVOR, A.J. Farmacologia básica e clínica. 13 ed. Rio de Janeiro. **Artmed**, 2017.

LIMA, T.H; ROCHA, J.D.B; COSTA, A.G.B et al. Warifteine, an Alkaloid Purified from *Cissampelos sympodialis*, Inhibits Neutrophil Migration *In Vitro* and *In Vivo*. **Journal of Immunology Research**, 2014.

MANGUEIRA, L.F; BRAZ, A.S; MANGUEIRA, D.B; DINIZ, M.F. The action of *Cissampelos sympodialis* a perspective in the asthma treatment. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, 2010.

MANGUEIRA, L. F. B. et al. Clinical safety evaluation of a tea containing *Cissampelos sympodialis* in healthy volunteers. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 5, p. 491–498, set. 2015.

MAIOR, F.M; SIQUEIRA, J.S; BARBOSA, M.D; ALMEIDA, R.N. Desenvolvimento Pós-natal da Prole exposta ao Extrato Hidroalcoólico da *Cissampelos sympodialis* Eichl, durante o Período Gestacional de Ratas. **Latin American Journal of Pharmacy**, 2003.

MANGUEIRA, L. F. B. et al. Clinical safety evaluation of a tea containing *Cissampelos sympodialis* in healthy volunteers. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2015.

MELO, P. S; MEDEIROS, H. M; BARBOSA, J. M; et al. Warifteine and milonine, alkaloids isolated from *Cissampelos sympodialis* Eichl: cytotoxicity on rat hepatocyte culture and in V79 cells. **Toxicology letters**, 2003

OLIVEIRA, J.B; VIEIRA, C.I.D; LIMA, L.M; SANTOS, R.C.S; FERREIRA, L.K.D. Alcaloides naturais de plantas paraibanas e alcaloides sintéticos como perspectiva terapêutica para manejo da Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas (CARAS). **Anais do IV Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências**, 2019

PIUVEZAM, M. R; PEÇANHA, L. M; ALEXANDER, J; THOMAS, G. *Cissampelos sympodialis* Eichl. leaf extract increases the production of IL-10 by concanavalin-A-treated BALB/c spleen cells. **Journal of ethnopharmacology**, 1999.

PORTO, N. M.; BASÍLIO, I. J. L. D.; AGRA, M. DE F. Estudo farmacobotânico de folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 102–107, jan. 2008.

RIBEIRO, J. D.; TORO, A. A. D. C. BARACAT, E. C. E. Antileucotrienos no tratamento da asma e rinite alérgica. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. S213–S221, nov. 2006.

ROCHA, J. D; DECOTE, R. D; REDNER, P; LOPES, U. G; BARBOSA, J. M; PIUVEZAM, M. R; ARRUDA, L. B. Inhibitory effect of the alkaloid warifteine purified from *Cissampelos sympodialis* on B lymphocyte function in vitro and in vivo. **Planta médica**, 2010

ROSÁRIO, N. A.; RIBEIRO, A. C. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e antiinflamatórios não-hormonais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 201–206, jul. 2000.

SANTOS, U. DE P. et al. Environmental air pollution: respiratory effects. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 1, 2021.

STANFIELD, C.L. Fisiologia humana. 5 ed. São Paulo. **Pearson Education do Brasil**, 2013

SZCZEKLIK, A; NIZANKOWSKA, E; SANAK, M; SWIERCZNSKA, M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, 2001.

THOMAS, G; ARAÚJO, C. C; DUARTE, J. C; SOUZA, D. P. Bronchodilator activity of an aqueous fraction of an ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) in the guinea pig. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, 1997.

THOMAS, G; SELAK, M; HENSON, P. M. Effects of the aqueous fraction of the ethanol extract of the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in human neutrophils. **Phytotherapy research**, 1999

TELLES, P.A. **Asma Brônquica. /Cromonas**. 2022. Disponível em: Asma Brônquica/Cromonas: Dr. Pierre d'Almeida Telles Filho (asma brônquica.com.br)>. Acesso em: 12 de maio de 2023

UFMA, Pesquisadores da UFMA desenvolvem tratamentos alternativos para a asma. Universidade Federal do Maranhão, 2009. Disponível em:<Pesquisadores da UFMA desenvolvem tratamentos alternativos para a asma>. Acesso em: 23 de maio de 2023.

VIEIRA, G. C. et al. Warifteine, an alkaloid of *Cissampelos sympodialis*, modulates allergic profile in a chronic allergic rhinitis model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 1, p. 50–56, jan. 2018.

VIEIRA, G.C; LIMA, J.F; FIGUEIREDO, R.C.B.Q; MASCARENHAS, S.R; BEZERRA C.R; PIUVEZAM, M.R. Inhaled *Cissampelos sympodialis* Down-Regulates Airway Allergic Reaction by Reducing Lung CD3+T Cells. **Phytother**, 2013

WHALEN, K; FINKEL, R; PANAVELIL, T.A. **Farmacologia Ilustrada**. 6 ed. Porto Alegre, Artmed, 2016.