

Entrevistas com Especialistas
Dr. Sergio Fazio

O extrato padronizado de *Hedera helix* como medicamento de primeira escolha no tratamento da tosse produtiva

O extrato padronizado de *Hedera helix* como medicamento de primeira escolha no tratamento da tosse produtiva

Dr. Sergio Fazio

Diretor Médico da Instituição Mega Pharma (Montevideu, Uruguai).

Médico Pesquisador e Autor do Estudo: "Tolerance, Safety and Efficacy of *Hedera helix* Extract in Inflammatory Bronchial Diseases under Clinical Practice Conditions: A Prospective, Open, Multicentre Postmarketing Study in 9657 Patients."

Os dados sobre segurança e eficácia do extrato padronizado de *Hedera helix* (Abrilar®) permitem indicá-lo como tratamento primário da tosse produtiva pelos efeitos mucolítico e broncodilatador. Os diferentes extratos de *H. helix* não são reprodutíveis; portanto, faz-se necessário o cuidado e o conhecimento sobre outras drogas disponíveis à base de hera.

1. As doenças do trato respiratório apresentaram um aumento da prevalência mundialmente. Qual o papel do uso de fitoterápicos na mudança da morbidade dessas patologias?

Para responder esta pergunta, é importante conhecer se realmente existe um aumento da prevalência das doenças respiratórias.

A prevalência de uma doença é o número total dos indivíduos que apresentam a doença durante um período, dividido pela população durante o período e lugar. É uma porcentagem. A prevalência não deve ser confundida com a incidência. A incidência é uma medida do número de casos novos de uma doença em um determinado período.

Infelizmente, em nosso continente, não existe um seguimento epidemiológico metódico ou persistente dos casos de infecções do trato respiratório, alto ou baixo, que permita afirmar alterações da prevalência. Seguramente, isso pode ser explicado pela diversidade geográfica e pelas circunstâncias socioeconômicas.

A exposição midiática dos casos de gripe pelo vírus H1N1 ou pelo coronavírus pode dar a impressão de que a prevalência ou a gravidade das infecções respiratórias tem aumentado, porém se você olhar os números do Uruguai, Argentina ou Chile, que apresentam um seguimento epidemiológico aceitável, não se observam grandes alterações.

No entanto, atualmente a América Latina possui mais de 600 milhões de habitantes, comparada com 400 milhões no início da década de 90. Este aumento populacional evidentemente se traduz em aumento dos casos de todas as doenças e das demandas dos serviços de saúde. Em 20 anos, nossa população aumentou em 50%, porém a estrutura sanitária não aumentou na mesma proporção.

A população da América Latina hoje não está mais doente como há 20 anos, porém a quantidade de casos de doenças respiratórias tem aumentado, da mesma forma que ocorre com outras doenças.

É importante considerar certa dissociação entre o au-

mento da população e a capacidade de atendimento dos serviços de saúde. Esta dissociação faz com que haja proporcionalmente menos médicos e menos recursos disponíveis para atender uma população em crescimento. Isto promove a necessidade de alternativas terapêuticas eficazes, acessíveis e seguras que permitam atender às necessidades de uma população crescente e que está exposta a frequentes alertas epidemiológicos que causam pressões adicionais sobre o sistema de saúde.

Nesse sentido, as alternativas fitoterápicas seguras e bem documentadas, com provas clínicas e experimentais, particularmente o extrato de *Hedera helix*, tem papel muito importante na atenção primária, já que são muito seguras e com boa eficácia. O extrato tem ação terapêutica comprovada, possui efeitos benéficos sobre as doenças respiratórias e pode aliviar a sobrecarga dos sistemas de atenção primária e, eventualmente, também de níveis superiores, ao reduzir a morbidade ou a incidência de complicações.

2. Postula-se que os produtos fitoterápicos são seguros e eficazes para o tratamento da tosse. Qual o fundamento desta observação?

Os produtos de origem natural são utilizados desde tempos remotos. A hera (*Hedera helix*), por exemplo, é utilizada na Europa desde a Idade Média. Existem muitos outros exemplos de agentes terapêuticos utilizados atualmente cujo achado deve-se ao uso empírico de ervas, tais como a digoxina ou a reserpina. Entretanto, considerando a origem natural, todas estas substâncias precisam ser padronizadas para se adequar ao consumo humano. É diferente consumir folhas de hera e empregar um extrato concentrado e titulado com uma quantidade bem conhecida de princípios ativos ou heterosídeos.

À segurança das folhas de hera, adiciona-se o processo farmacotécnico. Não é conveniente consumir ervas naturais com fins medicinais, sempre devemos preferir extratos titulados e padronizados; isso nos dá garantias de segurança e eficácia terapêutica.

3. Os extratos de *H. helix* são indicados para o tratamento da tosse produtiva. Existem estudos com metodologia adequada para avaliar estes dados?

Além das descrições históricas, que são precisas, porém empíricas, o primeiro estudo clínico indexado com *H. helix* em doença respiratória foi o "Use of English ivy, *Hedera helix* L., in the treatment of whooping cough" (O uso da hera inglesa, *Hedera helix* L., no tratamento da coqueluche) publicado por Lys e colaboradores em 1950. Existem pelo menos outros três estudos sobre a coqueluche (1952, 1954, 1958) que descrevem ação terapêutica sobre a tosse desta doença, que naquela época era epidêmica e de grande morbidade.

Recentemente, durante a última década, foram publicados, em revistas indexadas, diversos estudos clínicos sobre seu uso na bronquite aguda.

Em uma revisão sobre o tema (Holzinger e cols., 2011), foram levantadas 263 publicações. Destas, os autores utilizaram 10 estudos clínicos na revisão. Os estudos foram publicados entre 1985 e 2009 e se originaram em diferentes países (Alemanha: n = 5; América Latina: n = 2; Suíça: n = 2; Ucrânia: n = 1).

Estes estudos incluíram um total de 17.463 pacientes em tratamento ou indivíduos de grupo controle. Três destes estudos incluíram apenas crianças, enquanto que dois incluíram apenas adultos; nos cinco estudos restantes foram incluídos tanto crianças como adultos.

A eficácia do extrato de *H. helix* no tratamento da tosse produtiva foi demonstrada. Adicionalmente, Haberlein demonstrou, em 2005, seu mecanismo de ação nos receptores brônquicos, o qual representa a base farmacodinâmica sólida que suporta a eficácia do extrato.

4. Quais são as principais dificuldades na realização de estudos científicos multicêntricos?

Os estudos clínicos multicêntricos necessitam muito tempo, dedicação, inversão econômica e disciplina. É necessário selecionar diferentes centros clínicos especializados na doença que se deseja estudar, em diferentes países, e recrutar os melhores clínicos de cada centro para participarem do estudo. É fundamental que todos os procedimentos estejam padronizados e escritos. Todos os pesquisadores devem utilizar os mesmos procedimentos e critérios, administrando as escalas da mesma forma. Ainda, é necessário monitorizar a evolução do estudo, o que requer seguir de perto o trabalho de cada um dos pesquisadores envolvidos. Também é necessário reunir todos os dados, analisá-los, processá-los e extrair as conclusões. Fazer um estudo clínico em 10 centros equivale a realizar 10 estudos clínicos.

A complexidade aumenta exponencialmente quando estes centros estão distribuídos em vários países, o qual implica em submeter o protocolo do estudo a múltiplas autoridades e comitês de ética e cobrir diversos aspectos legais e logísticos. Em contrapartida, os estudos multicêntricos permitem demonstrar respostas clínicas claramente atribuíveis a um medicamento e que podem ser isoladas de padrões culturais ou outros fatores extrínsecos induzidos por

padrões locais de conduta. Assim, os estudos multicêntricos são considerados evidência nível A e são considerados fundamentais para o avanço da medicina científica.

5. Você realizou um estudo com Abrilar, avaliando 9.657 pacientes. Por favor, resuma brevemente os materiais e métodos do protocolo realizado por seu grupo de estudo.

Trata-se de um estudo clínico multicêntrico, internacional, prospectivo, aberto, não comparativo, de fase IV ou pós-comercialização, com o objetivo de estudar a eficácia e a segurança de um extrato titulado de *H. helix* na doença inflamatória brônquica diagnosticada e tratada na prática clínica habitual.

O estudo incluiu 9.657 pacientes (dos quais 5.181 eram crianças) com diagnóstico de bronquite. Os pacientes foram tratados com um xarope de extrato de folhas secas de hera.

Foi utilizado um xarope padronizado de *H. helix* (marca Abrilar®) contendo 7 mg/ml de extrato de folhas secas de hera, durante 7 dias. As doses foram determinadas pela idade do paciente: 0 a 5 anos: 2,5 ml 3x/dia; 6 a 12 anos: 5 ml 3x/dia; > 12 anos e adultos: 7,5 ml 3x/dia.

As condições experimentais foram desenhadas para reproduzir a prática clínica habitual. Assim, os médicos poderiam alterar a dose ou interromper o tratamento conforme a resposta clínica do paciente, ou usar antibiótico concomitante.

Os sintomas basais foram documentados e realizou-se um controle passivo; os pacientes foram instruídos a comparecerem a uma segunda consulta, programada para 7 dias após. Posteriormente, os médicos registraram parâmetros de tolerância, segurança e eficácia em escalas padronizadas e validadas.

A ferramenta de avaliação foi uma pesquisa de percepção, que os médicos deveriam responder através de um questionário que representava os efeitos adversos, interrupção do tratamento, eficácia e tolerância.

Os sintomas considerados para avaliar a eficácia foram: tosse, expectoração, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente, antes e após o tratamento com o xarope do estudo.

A eficácia foi avaliada pela alteração global dos sintomas em uma escala não paramétrica de quatro pontos: a) desaparecimento completo da tosse, expectoração, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente dentro da primeira semana de tratamento com *H. helix*; b) alívio da tosse, expectoração, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente; c) ausência de alterações: em termos gerais, o estado geral dos pacientes não se modificou; d) em geral, houve piora do estado geral do paciente.

6. Conforme os resultados obtidos, o senhor considera que os extratos de *H. helix* constituem uma alternativa eficaz de tratamento? Por quê?

Após sete dias de tratamento, 95% dos pacientes apresentaram alívio ou desaparecimento dos sintomas. A

segurança do tratamento foi satisfatória, com incidência geral de efeitos adversos de 2,1% (geralmente sintomas gastrointestinais com incidência de 1,5%).

Entre os pacientes que receberam outros medicamentos concomitantemente, pôde-se demonstrar que a administração adicional de antibióticos não proporcionou benefícios em termos de eficácia, porém aumentou em 26% o risco relativo de ocorrência de efeitos adversos.

Concluindo, devemos assinalar que o extrato de folhas secas de hera padronizado utilizado no estudo foi eficaz e bem tolerado.

Devido à alta incidência e prevalência das doenças brônquicas, e considerando que este estudo não focou em nenhuma faixa etária em particular, os estudos futuros deveriam abordar situações específicas como faixa etária, terapia concomitante e condições basais.

7. O senhor acredita que os resultados, em termos de eficácia, são comparáveis com os de outros estudos com os derivados da *H. helix*? Por quê?

Foram publicados estudos pós-comercialização com este mesmo extrato padronizado de *H. helix*, com desenhos e resultados muito semelhantes.

Em nosso estudo, houve melhora ou resolução completa dos sintomas em 95,1% dos pacientes. Estes resultados são comparáveis aos estudos prévios, como por exemplo, o de Hecker (2002), com uma população apenas com bronquite crônica e composta por todas as faixas etárias.

8. Devido ao grande número de pacientes incluídos, os resultados podem ser extrapolados a outros grupos populacionais? Por quê?

Nosso estudo não foi orientado a nenhum grupo étnico em particular. O estudo foi realizado dentro da população geral que procura atendimento em centros de atenção primária. A população incluída no estudo possui a mesma composição multiétnica da população latino-americana. Nesse sentido, não é possível identificar nenhum viés étnico.

Também não foi encontrada nenhuma influência farmacogenômica no mecanismo de ação, nem na farmacocinética da alfa-hederina.

Considerando estes dois pontos, existem fundamentos para afirmarmos que os resultados obtidos sobre eficácia e segurança podem ser estendidos para toda a população latino-americana.

9. No Brasil o Abrilar® (*H. helix*) está presente há mais de 10 anos como fitoterápico líder de mercado no tratamento da tosse, porém existem vários medicamentos à base de *H. helix*. Qual a importância da utilização de extratos padronizados na interpretação e confiabilidade em estudos científicos?

Da mesma forma que não podemos comparar dados de estudos clínicos provenientes de diferentes fármacos, também não podemos extrapolar os dados obtidos neste estudo multicêntrico de um produto com concentração padronizada dos princípios ativos com outros produtos

fitoterápicos com características químicas diferentes.

A *H. helix* é um vegetal e, portanto, seu extrato é um produto de origem biológica. É necessário termos isto bem claro. A diferença para os produtos de origem biológica é um tema de preocupação permanente para as autoridades sanitárias e também para os médicos, já que não se pode assumir equivalência terapêutica de produtos de origem biológica, nem quando a composição seja presumivelmente semelhante.

10. Qual sua opinião sobre a utilização dos estudos realizados com um extrato específico (Abrilar®), por outros medicamentos que possuem extratos diferentes e até mesmo concentrações diferentes?

Os resultados obtidos em nosso estudo somente podem ser aplicáveis ao extrato de *H. helix* que utilizamos. Não são extrapoláveis a outros produtos, nem quando estes tiverem origem semelhante. Também não são extrapoláveis a associações que utilizam a *H. helix* com outro fitoterápico. No extrato de *H. helix* padronizado utilizado neste estudo, Haberlein e colaboradores (2005) identificaram três saponinas principais: a hederagenina, a alfa-hederina e o hederacosídeo C. A alfa-hederina é o componente ativo mais importante. O hederacosídeo C atua como um pró-fármaco que sofre clivagem pela ação de esterases sanguíneas, dando origem à alfa-hederina. As saponinas são moléculas complexas de glicosídeos de esteroides; não são obtidas por síntese química sem que extraiam das folhas de hera cultivadas para este fim.

Por ser um medicamento de origem biológica, é muito importante o uso de técnicas farmacêuticas que garantam a obtenção de um produto padronizado, sempre igual a si mesmo e com efeitos terapêuticos reproduzíveis. O processo de fabricação é fundamental e é importante prestar atenção às condições de cultivo, já que a presença de compostos químicos, como pesticidas ou inseticidas, podem causar toxicidade, especialmente considerando que tais substâncias tóxicas tendem a se acumular nos tecidos gordurosos por muito tempo.

11. Por favor, resuma suas principais recomendações para a prática clínica.

Este estudo clínico, que refletiu a prática clínica habitual e que incluiu uma grande população de todas as faixas etárias, permite enfatizar a segurança do xarope de *H. helix*. Estes resultados são coincidentes com os observados em outros estudos. Também deve-se destacar o bom perfil de eficácia, comparável aos da literatura. Nesse sentido, podemos afirmar que o extrato de *H. helix* utilizado no presente estudo multicêntrico é uma alternativa segura, eficaz e acessível no tratamento das infecções respiratórias agudas, de epidemiologia sazonal ou crônica, que são muito prevalentes na prática clínica latino-americana.

Esta classe de fitoterápicos seguros, eficazes e padronizados permite aliviar a sobrecarga do sistema de atenção primária em períodos de alta incidência da doença e, ao mesmo tempo, atuar de forma relevante ao diminuir a

morbidade de uma doença tão prevalente.

Os dados sobre segurança e eficácia do extrato padronizado de *H. helix* utilizado neste estudo multicêntrico e internacional permitem indicá-lo como um medicamento de primeira escolha no tratamento primário da tosse produtiva.

12. Gostaria de comentar algo mais?

É importante destacar o estudo de Haerberlein

(2005) que descreve o mecanismo de ação celular do extrato de *H. helix*, e enfatizar que este mecanismo foi estudado por um extrato em particular (marca Abrilar®). Esta consideração não é desprezível, já que existe uma grande variabilidade entre os diferentes extratos de *H. helix*. Esta variabilidade depende da droga em si (conteúdo da substância ativa, conteúdo da água, homogeneidade, etc.), também do agente extraído e do processo de fabricação.

Podemos concluir que os diferentes extratos de *H. helix*

não são reprodutíveis. Por este motivo, quando falamos do mecanismo de ação descrito para a *H. helix*, podemos nos referir ao produto Abrilar®, sobre o qual foram realizados

os estudos bioquímicos e clínicos existentes. Esses estudos bioquímicos revelaram que a alfa-hederina é o componente farmacológico relevante do extrato de *H. helix*. A alfa-hederina

inibiu a internalização dos receptores beta-2 adrenérgicos, aumentando o número de receptores beta-2 adrenérgicos ativados e, assim, a resposta adrenérgica beta-2 intracelular. Consequentemente, o aumento da concentração de adenosina monofosfato cíclico intracelular (AMPC), atuando sobre o surfactante e os canais de cálcio, é o responsável pelos dois efeitos clinicamente mais importantes: efeito mucolítico e broncodilatador. Portanto, faz-se necessário o cuidado e o conhecimento sobre as outras drogas disponíveis à base de *Hedera helix*. ●



É importante destacar o estudo de Haerberlein (2005) que descreve o mecanismo de ação celular do extrato de Hedera helix, e enfatizar que este mecanismo foi estudado por um extrato em particular (marca Abrilar®). Esta consideração não é desprezível, já que existe uma grande variabilidade entre os diferentes extratos de Hedera helix. Esta variabilidade depende da droga em si (conteúdo da substância ativa, conteúdo da água, homogeneidade, etc.), também do agente extraído e do processo de fabricação.



Referências Bibliográficas

- Bedir E, Kirmizipekmez H, Sticher O, Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 200;53(8),905–909.
- Gulyas A, Lämmlein M. The treatment of chronic obstructive bronchitis in children. *Sozial Paediatr.* 1992;8,632–634.
- Gulyas A, Repges R, Dethlefsen U. Consequent therapy of chronic obstructive respiratory tract illnesses in children. *Atemwegs. Lungenkrank.* 1997;2,291–294.
- Häberlein H, Runkel F, Prenner L. In-Vitro-Studien. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharmazeutische Zeitung* 2005; 4
- Hecker M. Efficacy and tolerance of ivy extract in patients suffering from respiratory tract diseases. *NaturaMed* 1997; 14,28–33.
- Hecker M, Runkel F, Voelp A. Treatment of chronic bronchitis with ivy leaf special extract. Multicenter post-marketing surveillance study in 1350 patients. *ForschKomp.KlassNat.* 1997;9,77–84.
- Hegener O, Prenner L, Runkel F, Baader S, Kappler J, Haerberlein H. Dynamics of beta-2-adrenergic receptor ligand complexes on living cells. *Biochemistry* 2004; 43,6190–6199.
- Hofmann D, Hecker M, Voelp A. Efficacy of dry extract of dried ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2003;10 (2–3),213–220.
- Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:382–89.
- Kraft K. Tolerability of dried ivy leaves extract in children. *Z.Phytother.* 2004; 25,179–181.
- Laessig W, Generlich H, Heydolph F, Paditz E. Wirksamkeit und Verträglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel (Efficacy and tolerability of ivy-containing cough remedies). *TW Paediatr.* 1996;9,489–491.
- Lemmer B. Antitussiva und Expektorantien. In: Pfaffrath, D. (Ed.), *Arzneiordnungs-Report*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp.264–284. 2001
- Lys P, Abdo R, et al. Use of English ivy, *Hedera helix* L., in the treatment of whooping cough. *Rev Med Moyen Orient* 1950;7 (2): 206–11.
- Mansfeld H, Hoehre H, Repges R, Dethlefsen U. Tratamiento del asma bronquial con extracto seco de hojas de hiedra (tr). *MMW* 1997;140,26–30.
- Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *PlantaMed.* 1997;63(2),125–129.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
 Indexado na SIIC Data Bases - www.siicsalud.com/dato/ensiic.php/85807
 Edição em Português feita pela SIIC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião do laboratório Farmoquímica

Tolerância, eficácia e segurança do extrato padronizado de *Hedera helix* no estudo multicêntrico com 9657 pacientes

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Tolerance, Safety and Efficacy of *Hedera helix* Extract in Inflammatory Bronchial Diseases under Clinical Practice Conditions: A Prospective, Open, Multicentre Postmarketing Study in 9657 Patients

Autores:

Fazio S, Pouso J, Hecker M e colaboradores

Instituição:

Megapharma, Montevideú, Uruguai; Engelhard Arzneimittel GmbH & Co., Niederdorfelden, Alemanha

Fonte:

Phytomedicine Jul 2006

O extrato de folhas secas de hera é eficaz e seguro em crianças e adultos com bronquite. O uso simultâneo com outros medicamentos aumenta o risco de efeitos adversos, sem aumento considerável da eficácia.

Introdução

As doenças inflamatórias brônquicas são motivos frequentes de procura por atendimento médico. Em alguns países, especialmente europeus, é comum o seu tratamento com extratos de folhas de hera, os quais são utilizados há mais de 50 anos, sendo considerados seguros e eficazes. Recentemente, foi postulado que as propriedades do extrato de *Hedera helix* são atribuíveis às saponinas, fundamentalmente a alfa-hederina, que inibe a endocitose dos receptores beta-2, exercendo ação beta-2 agonista indireta. Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança dos compostos a base de extrato de folha de hera; embora os diversos estudos tenham diferenças consideráveis quanto à metodologia, os objetivos e as populações estudadas, os resultados são coincidentes quanto à eficácia da hera em crianças e adultos. No entanto, até o presente momento, não foram realizados estudos com grande número de pacientes para determinar a eficácia do extrato de hera nas doenças inflamatórias brônquicas. Este é um estudo prospectivo, multicêntrico e não controlado realizado na América Latina, que teve como objetivo determinar a eficácia e a tolerância do extrato de *H. helix* sobre os sintomas da bronquite.

Materiais e métodos

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade, residentes na América Latina, com o diagnóstico clínico de bronquite (doença inflamatória brônquica aguda ou crônica associada com grande produção de muco e tosse produtiva), frequentemente relacionada a uma infecção. Também foram incluídos pacientes que apresentaram apenas tosse como sintoma inicial. Foram excluídos indivíduos com doença cardiovascular, doenças respiratórias graves, insuficiência renal, antecedente de hipersensibilidade ao extrato de hera e aqueles tratados simultaneamente com mucolíticos ou antitussígenos.

Também não foram incluídos indivíduos com intolerância à frutose e mulheres grávidas ou amamentando.

Foram considerados parâmetros demográficos e clínicos. Entre os parâmetros clínicos, foram incluídos tosse, expectoração, dispnéia e dor ao respirar. Todos os pacientes foram tratados com o extrato de *H. helix*. O produto avaliado, segundo os autores, é um xarope que contém extrato de folhas secas de hera (droga:extrato, 5-7,5:1; solvente de extração: etanol 30%, peso/peso). O extrato consiste em uma mistura de várias substâncias; os principais constituintes são os tripternos e as saponinas. Até o momento, não é possível atribuir a atividade farmacológica a um único elemento em particular, embora o hederacosídeo C possivelmente tenha ação fundamental. O conteúdo mínimo deste ingrediente fixa-se em 30 mg/g de folhas secas.

Os pacientes de 0 a 5 anos receberam 2,5 ml, 3x/dia; os de 6 a 12 anos, 5 ml, 3x/dia; e os com mais de 12 anos e adultos, 5 a 7,5 ml, 3x/dia. O xarope possui 700 mg de extrato em 100 ml. Os profissionais tiveram liberdade para modificar a dose ou interromper o tratamento conforme a resposta do paciente. Os pacientes foram controlados durante o estudo e 7 dias após avaliou-se a eficácia e a segurança. No primeiro caso, foram consideradas modificações da tosse, expectoração, dispnéia e dor torácica antes e após o tratamento: desaparecimento completo dos sintomas, melhora significativa, ausência de alterações ou piora dos sintomas. A tolerância pode ser muito boa (sem ocorrência de efeitos adversos), moderada (efeitos adversos moderados e transitórios que não motivaram a interrupção do tratamento) ou ruim (efeitos mais importantes que causaram a suspensão do tratamento). Os sinais e sintomas foram considerados efeitos adversos quando não foram possíveis serem atribuídos à doença subjacente, quantos ocorreram durante o período do estudo e quando puderam ser associados certamente ou provavelmente, à ingestão do extrato.

Resultados

Foram incluídos 11 centros da América Latina que incluíram 10.562 pacientes neste estudo pós-comercialização com 23 meses de duração (2003 a 2004). A população final foi integrada por 9.657 pacientes: 5.181 crianças (0 a 14 anos) e 4.476 adultos (15 a 98 anos). Todos os pacientes apresentavam tosse; 74,5% expectoração; 22% dispneia e 21,9% dor torácica ao respirar. Os sintomas tiveram duração média de quatro dias. O tratamento durou aproximadamente sete dias; a dose prescrita foi de 15 ml/dia (mediana de 10 ml nas crianças e de 22 ml nos adultos). Outros medicamentos foram utilizados simultaneamente por 60,7% dos pacientes; em 39,2% dos casos foram antibióticos.

A tolerância foi considerada boa ou muito boa em 96,6% dos casos. Apenas 0,8% dos pacientes apresentaram tolerância ruim; em 1,1% não houve informações. Efeitos adversos ocorreram em 2,1% dos pacientes; 112 (1,2%) crianças. As manifestações gastrointestinais foram os efeitos adversos mais frequentes. Os efeitos adversos geralmente foram leves e transitórios. Apenas 46 pacientes (0,5%) suspenderam o tratamento precocemente por toxicidade (principalmente por diarreia). O tratamento foi interrompido precocemente em 4% dos pacientes; em 1,9% dos casos, a suspensão associou-se com a melhora ou desaparecimento dos sintomas; apenas em 0,9% a suspensão foi atribuída a falha terapêutica. Após receberem o extrato de *H. helix*, 95,1% dos pacientes apresentaram melhora sintomática ou ausência de manifestações clínicas. A tosse e a expectoração melhoraram ou desapareceram em 93% dos casos; este índice foi de 91% para a dispneia e a dor.

A maioria dos indivíduos incluídos no estudo recebeu também antibióticos ou outros medicamentos (antitérmicos, anti-inflamatórios não esteroides ou anti-alérgicos), motivo pelo qual os resultados foram classificados conforme a medicação utilizada simultaneamente. A análise estatística foi realizada pelo risco relativo (RR). Assim, comprovou-se que a eficácia do extrato de *H. helix* usado isoladamente é comparável ao uso do extrato em associação com antibióticos ou outros medicamentos. Por outro lado, o RR de efeitos adversos com o uso de extrato de hera isoladamente é significativamente mais baixo do que seu uso em associação com outros medicamentos (RR de 1,26 e 2,34, respectivamente). Os indicadores utilizados não mostraram diferenças significativas entre crianças e adultos, embora a eficácia tenha sido um pouco maior nos adultos.

Discussão

Este estudo é o primeiro realizado na América Latina com extrato de folhas secas de hera fabricado pela empresa alemã Engelhard e comercializado no Brasil com a marca Abrilar. O estudo incluiu grande número de pacientes com características sociais, culturais e étnicas diferentes das dos indivíduos de estudos prévios, fazendo deste um estudo com grande significado clínico. Além disso, o estudo foi realizado durante a prática clínica habitual, na qual é frequente a indicação de outros medicamentos concomitantes.

Diversos estudos prévios foram desenhados para demonstrar a eficácia e a segurança do extrato de *H. helix* nas doenças inflamatórias brônquicas. Embora os resultados destes estudos não sejam totalmente comparáveis, eles mostraram eficácia e tolerância semelhantes às observa-

das no presente estudo. O grande número de pacientes estudados oferece vantagens particulares, principalmente em relação à determinação do perfil de segurança do produto. Nesse sentido, o extrato mostrou-se muito seguro (a tolerância foi boa ou muito boa em 96,6% dos casos); segurança semelhante à de estudos anteriores. Os efeitos adversos foram muito infrequentes; ocorreram em apenas 2,1% dos pacientes e motivaram a interrupção precoce do tratamento em apenas 0,5% dos casos. Embora a frequência de manifestações não desejadas tenha sido baixa, ela foi maior que em estudos prévios retrospectivos e prospectivos, também realizados em pacientes que receberam exclusivamente o extrato de folhas secas de hera. Os autores assinalam que é provável que as diferenças sejam explicadas pelos critérios utilizados para a classificação dos efeitos adversos.

Foram realizados diversos estudos pós-comercialização, com desenhos semelhantes ao do presente estudo, para determinar a eficácia e a tolerância de diversos tratamentos, por exemplo, com antibióticos, mucolíticos, antiasmáticos e descongestionantes nasais. No estudo de Laessig e colaboradores (1996), foi administrada medicação simultânea em 73% das 113 crianças com doença brônquica obstrutiva e em 52% dos 1.350 pacientes de 1 a 98 anos com bronquite crônica. Embora não tenham sido relatadas interações significativas, foi observado efeito negativo sobre a tolerância com o uso concomitante de mucolíticos e antiasmáticos.

No presente estudo, 60,7% dos pacientes utilizaram outros medicamentos (antibióticos em 39,2%). A excelente tolerância do *H. helix* só esteve comprometida nos pacientes que receberam simultaneamente outros medicamentos, com exceção dos antibióticos. O RR de efeitos adversos aumentou em 26% quando comparou-se a monoterapia com *H. helix* com a terapia com o extrato e outros medicamentos, enquanto que a eficácia melhorou em menos de 3%. Em outras palavras, o uso de antibióticos em pacientes com bronquite não parece estar relacionado a um benefício adicional. O mesmo ocorreu quando o tratamento com o extrato associou-se a outro tipo de medicamento.

Concluindo, este estudo, que incluiu um grande número de pacientes de todas as idades e que foi realizado na prática clínica habitual, demonstrou categoricamente que o extrato de *H. helix* é eficaz e muito bem tolerado nos pacientes com doenças inflamatórias das vias respiratórias. Os autores ainda concluem que futuros estudos controlados devem avaliar a resposta em grupos específicos de pacientes e em função de certos aspectos particulares, como idade, medicamentos concomitantes e condições basais. ●