

Ação broncodilatadora de *Mikania glomerata* Sprengel (guaco) em pacientes com asma***Bronchodilator action of Mikania glomerata Sprengel (guaco) in patients with asthma***

Daniela Barbosa da Costa Souza¹, Cinthia Alves Porfiro², Antônio Carlos Pereira de Menezes Filho³

¹ Graduada em Farmácia pela Faculdade de Rio Verde, UniBRAS, Rio Verde, Goiás, Brasil

² Graduada em Farmácia e Química, Docente pela Faculdade de Rio Verde, UniBRAS, Rio Verde, Goiás, Brasil

³ Graduado em Biologia, Mestre em Agroquímica e Doutorando em Ciências Agrárias, IF Goiano, Rio Verde, Goiás, Brasil

*Autor para correspondência: astronomoamadorgoias@gmail.com

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo realizar uma análise sistemática sobre a ação broncodilatadora de *Mikania glomerata* em pacientes com asma, através dos princípios ativos presentes nesse vegetal. Para isso, foi realizado o método de revisão sistemática, através do levantamento bibliográfico tendo como foco a utilização *M. glomerata* em pacientes com asma. O extrato do órgão foliar de *M. glomerata* é utilizado na forma de xarope cuja eficiência e segurança, são confirmadas através de estudos embasados em ensaios pré-clínicos. Seu principal princípio fitoquímico ativo são as cumarinas que apresenta atividade broncodilatadora através da inibição de receptores de cálcio promovendo relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e por apresentar ligação com o sítio ativo dos receptores muscarínicos M3. Assim, *M. glomerata* apresenta alta eficiência broncodilatadora, reconhecida pela ANVISA no tratamento da asma, além de reduzir o custo e as reações adversas apresentadas no tratamento convencional. Foram discutidos inúmeros estudos que avaliam a atividade broncodilatadora promovida pelas cumarinas de *M. glomerata*, com isso, esse artigo de revisão, apresentou os principais resultados publicados em jornais científicos, assim, através desta compilação de dados, novos estudos poderão ser realizados aumentando assim o conhecimento sobre esse vegetal e suas atividades biológicas.

Palavras-chave: gênero *Mikania*; fitoterapia; tratamento da asma; broncodilatadores.

ABSTRACT

The present study aimed to carry out a systematic analysis of the bronchodilator action of *Mikania glomerata* in patients with asthma, through the active principles present in this vegetable. For this, the systematic review method was performed, through a literature review focusing on the use of *M. glomerata* in patients with asthma. The extract of the leaf organ of *M. glomerata* is used in the form of syrup whose efficiency and safety are confirmed through studies based on pre-clinical tests. Its main active phytochemical principle is the coumarins,

which present bronchodilator activity through the inhibition of calcium receptors, promoting relaxation of the smooth muscles of the bronchi and by presenting a connection with the active site of the muscarinic M3 receptors. Thus, *M. glomerata* has a high bronchodilator efficiency, recognized by ANVISA in the treatment of asthma, in addition to reducing the cost and adverse reactions presented by conventional treatment. Numerous studies that assess the bronchodilator activity promoted by *M. glomerata* coumarins were discussed. Therefore, this review article presented the main results published in scientific journals knowledge about this plant and its biological activities.

Key-words: *Mikania* genus; phytotherapy; asthma treatment; bronchodilators.

INTRODUÇÃO

Inicialmente antes de tratar um paciente com medicamentos alopáticos de origem sintética, é necessário pensar e olhar mais adiante. É nesse pensamento com maior amplitude, que devemos voltar aos princípios da fitomedicina, que desde os povos antigos já utilizavam as plantas na culinária e como fitomedicinal (MARQUES *et al.*, 2019).

Sabe-se que 80% da população mundial faz uso de algum produto de origem vegetal que apresenta em seus complexos grupos de fitomoléculas alguma atividade fitoterápica capaz de amenizar e/ou curar uma patologia ou sua manifestação crônica ou aguda. Essa seria a fonte primordial e primária em uma atenção médica, visto também que, produtos de origem vegetal apresentam baixos ou nenhuma dependência química, além disso, as doses-respostas ao processo patológico não apresenta concentrações maiores em menor tempo como observados em muitos medicamentos industriais alopáticos (WHO, 2004; KISIEL *et al.*, 2017).

O uso de medicamentos fitoterápicos vem estabelecendo espaço importante no mercado farmacêutico movimentando mais de US\$ 22 bilhões anualmente, e no Brasil estima-se ganhos acima de US\$ 400 milhões de reais ao ano. Entende-se por fitoterapia, o tratamento com ervas, produtos vegetais tais como extratos, óleos fixos, óleos essenciais e óleo-resinas, bem como, preparações a partir de órgãos vegetais como (raízes, galhos, cascas, folhas, flores, frutos e sementes) e produtos vegetais fitoterápicos terminados (KLEIN *et al.*, 2009; CZELUSNIAK *et al.*, 2012; CASTRO; ALBIERO, 2016).

O uso de fitoterápicos em tratamentos medicinais deve apresentar uma sólida seguridade sobre todos os produtos advindos dos vegetais. Essa segurança é obtida através de estudos fitoquímicos, avaliando em diferentes ensaios com modelos animais (ratos), células cultivadas *in vitro*, meios *in vivo* e com microcrustáceos, onde podemos determinar as atividades biológicas e a citotoxicidade dos princípios ativos isolados ou em um complexo conjunto com

inúmeras fitomoléculas. É a partir desses ensaios biológicos, a determinação de dosagens seguras, dosagem letal (DL₅₀) sobre o desempenho fitoquímico desses fitoterápicos, e assim, trazerem meios que possibilitem confiabilidade, segurança e eficácia medicamentosa comprovada (ANDRADE *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2019).

Inúmeras espécies vegetais apresentam importante destaque na fitoterapia, como a *Mikania glomerata* Sprengel conhecida popularmente por “guaco, guaco-de-cheiro, guaco-liso, guaco-trepador” sendo esta, a principal planta medicinal utilizada em especial pela população brasileira, na sua forma de xarope. *M. glomerata* pertence à família Asteraceae muito importante tanto para a Biologia quanto para a Farmácia, visto que, são descritas várias espécies dentro de inúmeros gêneros apresentando número considerável de metabólitos secundários com importante efeito de broncodilatação (CZELUSNIAK *et al.*, 2012; MALVEZZI *et al.*, 2020).

Estudos fitoquímicos para *M. glomerata* descrevem em sua constituição diversas substâncias potencialmente farmacológicas, principalmente da grande classe em que as cumarinas são incluídas. As cumarinas apresentam ações reconhecidas pela agência de vigilância sanitária brasileira (ANVISA), além de serem descritas na Portaria 3.237 de 24 de dezembro de 2007, com potencial ação fitoterápica, fazendo parte da lista de medicamentos utilizados no tratamento de doenças respiratórias como a asma (BRASIL, 2010).

De acordo com Oliveira e Zambon, (2017) e Allotey *et al.* (2020) a asma brônquica é uma séria e perigosa doença crônica inflamatória, que provoca hiper-responsividade brônquica com crises de broncoespasmo com evolução de obstrução reversível ao fluxo aéreo que se desenvolve continuamente, apresentando episódios de distúrbios inflamatórios das vias respiratórias, superiores e inferiores. Ainda não há um pilar de distinção étnica, raça ou etnia, em que se possa avaliar se a asma é uma patologia genética, embora já haja estudos que corroboram a ligação patologia-genética em indivíduos dentro de um grupo alvo, segue-se então sendo caracterizada como uma importante questão de saúde pública (Lehto *et al.*, 2019).

O presente estudo teve por objetivo, realizar uma revisão sistemática sobre a ação broncodilatadora promovida por *Mikania glomerata* em pacientes com asma.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento da revisão sistemática, foi realizada pesquisa em bases de dados na Scopus, Web of Science, Latindex, Imbiomed, Lilacs, SciELO Brasil, SciELO Cuba, Elsevier, Taylor & Francis, periódicos CAPES, Diadorim, Google Scholar, ProQuest, GALE,

ROAD, Science Library Index, UlrichsWeb, DRJI, WorldWide ScienceAlliance, Eletronica Journals Library, Clase, Index by LatAm, Sheroa/Romeo, EconBib, Spell, Oasisbr, redalyc.org, AcademiKeys, Dialnet, PubMed, Miar, Sumários.org, OAJI, PKP/Index, Figshare, Scientific Indexing Services, WorldCat, ibictSEER, e-revist@s, CZ3, EBSCO HOST, CiteFactor, LivRe, Erihplus, ACAAP, OpenAIRE, Base, AURA, Scilit, Academic Resource Index, Cosmos, ICAP e Hathi Trust Digital Library.

Para esta pesquisa, foram utilizados ambos os unitermos de busca: *Mikania glomerata* e asma. Para construção dos indicadores com relação sobre as publicações, não foi utilizado limite entre o período de publicação, no entanto, deu-se preferência aos artigos, dissertações e teses publicadas nos últimos cinco anos, em idioma Português, Inglês e Espanhol.

Inicialmente, foi realizada análise do título e leitura do resumo/abstract/resumen observando o tema asma e uso de fitoterápicos com foco na espécie *Mikania glomerata*, onde foram encontrados 132 artigos que abordam o tema, os estudos foram selecionados para leitura na íntegra e os estudos em que o foco principal não fosse à asma, foram segregados da pesquisa.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO MEDICAMENTOSO CONVENCIONAL

A anamnese e as manifestações clínicas do paciente asmático são um dos principais parâmetros para o diagnóstico em diferentes estados evolutivos da patologia. Durante a anamnese deve-se obter o máximo de informações do indivíduo, para que se tenha segurança na escolha quanto aos exames físicos, às avaliações laboratoriais e funcionais, sendo os mais comuns à espirometria, testes de broncoprovocação, medidas seriadas do pico de fluxo expiratório e resistência de vias aéreas (ZAMBRANO-RIVERA, 2016; MARANHÃO; CARVALHO, 2018).

Indagar sempre sobre os sintomas de obstrução das vias aéreas bem como a recorrência se há presença de sibilos (chiado no peito), tosse, aperto no peito, dificuldades ao respirar, em qual horário os sintomas aparecem (dia ou noite, manhã ou tarde, ou ao despertar), se a ocorrência e intensidade pioram, com a realização de exercícios, mudanças climáticas, exposição à alérgenos ou irritantes inalatórios, situações de intenso riso ou choro, estresse, bem como, ciclo menstrual (KIM; DEKRUYFF; UMETSU, 2010).

O exame físico através de auscultação pulmonar irá observar a presença de sibilos, mas é através da avaliação funcional e/ou laboratorial que haverá um diagnóstico mais preciso, com

a realização da função pulmonar, onde apresentará informações sobre a intensidade de fluxo aéreo, e sua limitação, reversibilidade e variabilidade (MORAES *et al.*, 2001; BRASIL, 2013).

Havendo a confirmação do quadro clínico, o paciente deverá passar pela espirometria. Este teste avaliará a capacidade pulmonar, além disso, outros testes como de caminhada com tempo mínimo de 6 minutos (metros), verificação do volume expiratório forçado (VEF), capacidade vital forçada (CVF), pico de fluxo expiratório (PFE) e razão (VEF/CVF), podendo classificar o grau da doença e a etiologia. Assim, é possível avaliar o percurso da asma, sem essa possui influencia alérgica, grave, e/ou causada por agentes externos como, tabagismo e a obesidade (KIM; DEKRUYFF; UMETSU, 2010; YWAMOTO *et al.*, 2020).

Em especial, a espirometria é amplamente utilizada com função de avaliar a gravidade dos sintomas do processo asmático, servindo para monitorar e avaliar a resposta ao tratamento, podendo ser usado a partir dos cinco anos de idade. Irá medir também o VEF no primeiro segundo após o uso do broncodilatador, onde esse é o melhor parâmetro para se avaliar mudanças em longo prazo, além da medida do pico de fluxo expiratório PFE, avalia também a obstrução, este parâmetro é muito importante para o diagnóstico, para o monitoramento e para o controle da asma (BRASIL, 2013; JONES *et al.*, 2020).

Segundo a IV diretriz brasileira para o manejo da asma (STIRBULOV; BERND; SOLÉ, 2006), o tratamento baseia-se no controle total da doença, na busca da promoção de qualidade ao paciente asmático uma vida normal, sem sintomas diurnos e noturnos, ou mesmo períodos de crises, podendo desenvolver atividades curriculares e físicas, na busca para diminuição de perda da função pulmonar, bem como, os efeitos adversos oriundos do uso dos fármacos convencionais (TEIXEIRA, 2012).

A partir desta visão, se utiliza um tripé: a autogestão, onde o paciente recebe informações sobre a doença e entende a importância da adesão ao tratamento como um todo, aprende as técnicas inalatórias, autoavaliação e/ou meios educativos, com um grupo de médicos regulares e planos de ação individualizados, onde ao mesmo passo que se faz o tratamento sem fármacos. Reduzindo assim, ao máximo os possíveis fatores externos de risco como, alergênicos, uso ou contato com tabaco, atividades físicas e controle da massa corpórea, e o uso de fármacos que serão utilizados no controle de sintomas com o intuito de diminuir os períodos de crises (AMORIM *et al.*, 2013).

O tratamento da asma é realizado através de um planejamento individual, onde todos os controles (educacional e ambiental) devem ser bem descritos, e a escolha terapêutica será assim definida com base no nível de gravidade da doença. Ainda deve-se levar em conta a idade do

paciente e a resposta sobre as reações ao tratamento, pois a criança tem o metabolismo mais rápido que o adulto, assim, a ação dos corticoides, β -2-agonistas e teofilina devem ser acompanhados (MEIRELES; LIMA; SPÓSITO, 2013; OLIVEIRA; ZAMBON, 2016).

Conforme Brumton et al. (2007) e Meireles, Lima e Spósito (2013) as principais reações adversas observadas no uso de agonistas β -2-adrenérgicos de curta vida, são arritmias cardíacas, tremores de extremidade e hipocalcemia, e para os β -2-adrenérgicos de longa vida visto que, a dosagem deve ser avaliada, podem aparecer reações no sistema nervoso central (SNC), associados à ativação dos receptores β -2-adrenérgicos. Os corticoides de aspecto sistêmico apresentam efeitos no distúrbio do humor, aumento o apetite, algumas anormalidades no controle do nível glicêmico e candidíase oral.

Em estudo sobre os principais corticoides utilizados no tratamento da asma, Panerari e Galende (2015) relatam que os corticosteroides inalatórios têm sido escolhidos como tratamento preconizado, afirmando que seu resultado sobre a eficácia está ligado à ação local e à baixa biodisponibilidade sistêmica, o que diminui o uso de corticosteroides orais. Apontando ainda para os principais corticosteroides inalatórios utilizados no Brasil: Dipropionato de Beclometasona (Beclosol[®], Clenil F[®]); Flunisolida (Flunitec[®]); Fluticasona (Flixotide[®]); Budesonida (Pulmocort[®]).

Ferreira et al. (2019) destacam os principais corticoides inalatórios e sistêmicos que têm sido utilizados principalmente na terapêutica convencional. Sendo os inalatórios: Budesonida (Busonid[®]), Fluticasona (Avamys[®]), Beclometasona (Blecosol[®]), Mometasona (Nasonex[®]) Furoato de Mometasona (Coximax[®]) em inaladores de pó seco, do uso de Budesonida e Dexametasona, Ciclesonida (Alvesco[®]), e o uso sistêmico: com vias de administração parenteral e oral, respectivamente, para: Hidrocortisona (Solu-Cortef[®]) e Prednisona (Meticorten[®]); e Prednisolona (Predisim[®]) de uso pediátrico oral.

De acordo com Brasil (2010), os fármacos para asma são classificados em duas categorias, de controle e prevenção, e de alívio das crises, com as vias de administração oral, inalatória ou parenteral. E ressalta ainda, a preferência pela via inalatória devido ao fator de baixa absorção sistêmica, elevada eficácia e baixa taxa de efeitos colaterais, descrevendo os principais corticoides inalatórios e os beta-agonistas de ação rápida e aos efetivos associados.

Segundo Orriols e Vallano (2007) e Nardi et al. (2015), os broncodilatadores β -2-agonistas possuem ação conduzida pela proteína G que acopla na membrana da célula e estimula a adenilciclase e a produção de AMP cíclico, ativando a proteína quinase A, que produzirá os efeitos celulares do β -receptor, agindo no tecido muscular brônquico.

Oliveira e Zambon (2016) descrevem outros agentes broncodilatadores, em especial os colinérgicos representados pela atropina e o estramônio, utilizados por anos nesta função, possuindo ótima absorção e circulação sanguínea na mucosa respiratória. Outros congêneres da atropina são o Brometo de Ipratrópio e o Nitrato de Metilatropina. Esta alta absorção aliada ao fato de competirem com os receptores da acetilcolina presentes nas terminações nervosas parassimpáticas e pós-ganglionares causam efeitos colaterais sistêmicos de grande importância.

Os β_2 -agonistas mais utilizados na clínica médica são classificados em curta ação, Salbutamol, Terbutalina e o Fenoterol, e os de longa ação Salmeterol e o Formotero. Outros broncodilatadores utilizados com ação efetiva, embora sejam inferiores, estão os anticolinérgicos, que apresentam início de ação com um período máximo de 30 minutos, e as Xantinas, representadas pela Teofilina e Aminofilina que possuem baixa potência e alto risco devido aos efeitos colaterais adversos acentuados (MOURA; CAMARGOS; BLIC, 2002; SHEIN *et al.*, 2016).

A FITOTERAPIA COMO PROFILAXIA ALTERNATIVA

Desde a antiguidade, os povos egípcios já utilizavam as plantas como meio de tratamento e cura de suas afecções. Com esta percepção humana passada entre os povos antigos aos atuais, sobre a correta identificação das espécies fitoterápicas, além de distinguir as espécies venenosas, houve uma decrescente taxa de mortalidade e baixa toxicidade com uso desses vegetais (CARNEIRO *et al.*, 2014).

Mattos *et al.* (2018) compreendem que, planta medicinal é qualquer erva utilizada pelo homem ou animal, que possua alguma ação fitoterapêutica capaz de tratar diversos tipos de enfermidades, sendo seu uso, economicamente viável em comparação aos fármacos industrializados para maioria da população, bem como, falta de acesso da população às assistências médica e farmacêutica.

De acordo com Rosa *et al.* (2011), Gonçalves *et al.* (2013) e a organização mundial da saúde (OMS), cerca de 70-95% da população mundial, principalmente nos países em desenvolvimento, fazem uso da medicina prática tradicional para cuidados de saúde básicos, e 85% usam algum tipo de vegetal fitoterápico em suas preparações.

Com o advento das formulações magistrais utilizando fitoativos por meio das inúmeras formas farmacêuticas, sendo as mais comuns: rasuras, pós, extratos, infusões, xaropes, cataplasmas, inalação, tinturas, decotos, chás bem como, a planta *in natura*. A partir dos metabólitos especiais produzidos naturalmente pelos vegetais, são extraídas inúmeras classes

fitoquímicas nos mais variados órgãos, com teores fitoquímicos apresentando importante variação quantitativa devido aos fatores bióticos e abióticos em que a planta está sofrendo (LORENZI, 2008; OLIVEIRA; SANTOS; MESQUITA, 2015), bem como estresse hídrico (SOUSA; SOUSA, 2017).

Cruz et al. (2012) complementam que, os teores de metabólitos especiais representam uma interligação entre a planta e o ambiente em que a mesma está inserida. Sendo seus processos biossintéticos afetados por estas condições principalmente ambientais e antrópicas.

Em termos de produção para uso fitoterápico, Pirani et al. (2020), discutem sobre a estabilidade do vegetal medicinal sendo esta característica primordial após as técnicas de cultivo e manutenção das áreas em que se empregam as matrizes fitoterápicas. Estes processos anteriores geram um ciclo de qualidade ao produto, onde também deve levar em conta a forma farmacêutica mais apropriada no preparo, obtendo-se assim, maior eficácia e segurança do componente ativo, assegurando principalmente a sua qualidade desde o plantio até a produção do formulado fitomedicinal.

Passos et al. (2018) complementam esse pensamento de amplo espectro, falando da relevância destas ferramentas de produção e da terapêutica, bem como, não menos importante, os muitos fatores que incluem a economia e o efeito social onde essa união, contribui para essa integração na saúde humana, e explicam ainda, a importância de se estimular a transferência de sabedoria sobre os vegetais fitoterápicos, e a pesquisa no intuito de descobrir novas fitomoléculas seguras para uso fitomedicinal.

Em conclusão, esta ligação planta-humano, se alia aos pensamentos segundo Pires et al. (2014), onde acrescentam que a partir do milenar uso fitoterápico, deve-se implantar nos tempos modernos principalmente a nível de SUS uma “Política de Prática Integrada e Complementar”, bem como a necessidade de atualização constante para o profissional de saúde da rede pública, isso devido ao observado em relatórios não somente a nível de Brasil, mas do mundo sobre o número de pessoas que preservam e utilizam as plantas medicinais como meio terapêutico, independentemente do grau de escolaridade ou poder aquisitivo familiar, isso é comparável aos tempos remotos dos povos antigos com uma pitada de conhecimento moderno.

Mikania glomerata

A família Asteraceae é um dos grupos de vegetais com alto nível de especialização das Angiospermas. São conhecidos mais de 1.700 gêneros e cerca de 27.000 espécies, sendo

caracterizadas por pequenas ervas, pequenos arbustos e em menor número, arbustos. Asteraceae apresenta um número superior de espécies principalmente nas regiões tropicais montanhosas como América do Sul (CZELUSNIAK *et al.*, 2012; STANSKI *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2019). No Brasil é relatada a ocorrência de 2.064 espécies reunidas em 278 gêneros (PEREIRA *et al.*, 2019).

Segundo Czelusniak *et al.* (2012) e Moreti *et al.* (2017) *M. glomerata*, trata-se de um subarbusto (trepadeira) silvestre nativa do Brasil, de folhagem densa e perene; com caule cilíndrico, ramificado e glabro, que quando jovem, apresenta coloração entre verde-claro a arroxeadado, a cinzento-escuro nas partes suberificadas; ramos cilíndricos, fistulosos, parcialmente costados, estriados, glabros, de coloração castanho-nigrescentes; suas folhas são opostas, pecioladas, cordiforme-deltoides, oval-lanceoladas, tri ou pentanervadas, e agudas ou cuspidada no ápice, concolor, cartáceas, base truncada, margem sinuosa, ambas as faces glabras com pontuações glandulares, actinódroma, com nervuras proeminentes, glabras; conflorescência glomeruliforme.

M. glomerata apresenta inúmeras classes de fitocompostos que estão ligados a atividades farmacológicas nos diferentes órgãos vegetais. Estudos prévios avaliando extratos vegetais produzidos por maceração estática, ultrassom ou percolação, utilizando diferentes solventes como água, soluções hidroalcoólica, etanólica, hexânica, clorofórmica e diclorometânica, têm-se sido utilizadas na caracterização e identificação de fitomoléculas por métodos qualitativos e quantitativos que descrevem para esta espécie vegetal, os grupos pertencentes às classes de taninos (SOUZA *et al.*, 2014), cumarinas sendo esta o principal marcador químico, encontradas com expressivas quantidades no órgão foliar, dentre diferentes lactonas, diterpenos, sesquiterpênicos, fitoesteróis, terpenóides e flavonoides estando presentes em concentrações variáveis (GASPARETTO *et al.*, 2010).

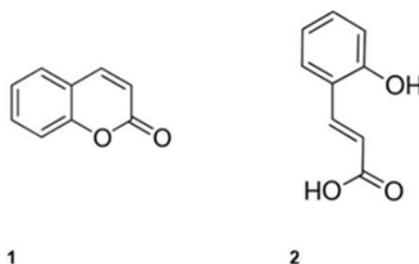
Ainda são descritos os seguintes compostos: lupeol, ácidos caurenóico, grandiflório, cinamoilgrandiflórico, caurenol e α -isobutiriloxi-caur-16-em-19-oico; dentre outros como β -sitosterol, friedelina, estigmasterol, flavonoides e saponinas onde foram isolados através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (OLIVEIRA *et al.*, 1998; CZELUSNIAK *et al.*, 2012). Os óleos essenciais também estão presentes em *M. glomerata*, sendo esta classe, um conjunto complexo de compostos produzidos nas folhas, flores e sementes ricas em sesquiterpenos, apresentando conteúdos de 81,5%, 79,1% e 65,8% respectivamente, por cromatografia gasosa com emissor de massas (CG-EM). Os compostos majoritários β -cariofileno com 21,3%, 16,0% e 6,1% e germacreno D com 23,4%, 25,4% e 4,0% para folha,

inflorescência e semente, biciclogermacreno de 11,4% e 6,6% para folha e inflorescência, γ -elemeno com 9,9% apenas para folha, espatulenol de 30,8%, óxido de cariofileno com 8,0% e Epi- α -bisabolol com 9,9% apenas para semente (REHDER *et al.*, 2006).

O princípio ativo de alta relevância responsável pelas inúmeras atividades farmacológicas presentes em *M. glomerata*, é o composto cumarínico 1,2-benzopirona, onde apresenta características sensoriais com aroma agradável de baunilha sendo esta característica exclusiva para as folhas. Ainda, pode-se dizer que essa característica é utilizada como um dos parâmetros no controle de qualidade dos extratos produzidos do guaco (BOLINA; GARCIA; DUARTE, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2013).

As cumarinas possuem quatro subtipos principais: as cumarinas simples, as furanocumarinas, as piranocumarinas e as cumarinas substituídas por pirona. A cumarina 1,2-benzopirona, e o ácido o-cumárico (Figura 1), estão presentes em extratos e suas frações de *M. glomerata*. A escopoletina e o-geranil escopoletina são compostos semelhantes às cumarinas, onde foram identificados e isolados nas partes aéreas também em outras espécies de *Mikania*, *M. congesta* DC, no estado do Pará, Brasil, e a herniarina (7-metoxicumarina) e 2,6-dimetoxiquinona, isoladas em *M. shushunensis*, no Peru (COUTINHO *et al.*, 2020).

Figura 1. Estruturas químicas em bastão, da cumarina (1) 1,2-benzopirona e em (2) ácido o-cumárico em *Mikania glomerata*.



Fonte: Coutinho et al. (2020).

Em um estudo realizado por Santana et al. (2014), avaliando o extrato hidroetanólico 70% foliar de *M. glomerata* coletada no Ceará, Brasil, os pesquisadores encontraram cinamato de metila 2,60%, 2H-1-benzopiran-2-ona 20,47%, propionato de (2-hidroxifenil) metila 2,66%, (Z)-metilhexadeca-7-enoato 2,64%, hexadecanoato de metila 36,00%, ácido hexadecanóico 5,77%, (Z)-metiloctadeca-9-enoato 15,90%, ácido octadecanóico 7,40% e escaleno com 3,89%.

Outro princípio ativo de importância biológica encontrado em várias espécies do gênero *Mikania*, é o fitocomposto ácido caurenóico, um diterpeno presente entre os ácidos voláteis

extraído das folhas, sendo este, considerado um composto majoritário (VILEGAS *et al.*, 1997; TALEB-CONTINI *et al.*, 2006).

O teor quantitativo dos princípios ativos, em especial a cumarina, está ligado a fatores biológicos como: época, forma e hora da coleta, armazenagem da planta pós-colheita, condições de produção (relação intensidade luz versus produção), isto porque a produção dos metabólitos secundários está intimamente ligada aos processos fotossintéticos que resultam em maior teor quantitativo dos fitocompostos da classe das cumarinas. Quanto ao órgão vegetal do guaco, com maiores teores de cumarinas estão às gemas apicais, folhas jovens, flores, caules e raízes, sucessivamente (CZELUSNIAK *et al.*, 2012).

ESTUDOS PROMISSORES RELACIONADOS COM M. glomerata

O xarope e a solução oral são as principais formas de dispensação de produtos com extrato de *M. glomerata*, onde em ensaios biológicos e clínicos, é observada efetiva estabilidade e comprovada ação farmacológica, tendo sido incluídos na Portaria nº. 3.237 de 24 de dezembro de 2007, para a assistência farmacêutica na atenção básica em saúde pública, bem como, inserido na lista de referência de medicamentos e insumos farmacêuticos complementares. Sendo hoje utilizadas em grande escala em municípios brasileiros como medicamento fitoterápico incluso na rede de saúde pública primária (GRIBNER; RATTMANN; GOMES, 2019; PIRANI *et al.*, 2020).

Segundo Sguarezi *et al.* (2016) os pesquisadores enfatizam sobre a atividade broncodilatadora do xarope de *M. glomerata* que se dá através do relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, melhorando assim, a fluidificação do exsudato originado pelo reflexo da tosse, e sua ação anti-inflamatória se dá pela promoção da mobilização de leucócitos na corrente sanguínea.

No estudo de Fraga e Borges (2020), os pesquisadores descrevem onde todos os fitocomponentes de *M. glomerata* que possuem atividades biológicas são absorvidos pelo trato gastrointestinal, na barreira hematoencefálica e no sistema respiratório. Ainda neste estudo, os autores elegeram a cumarina como *druglikeness*, por apresentar melhor e maior potencial de interação ao sítio ativo do receptor muscarínico M3, o *docking* da cumarina ancora à molécula bloqueando a atividade parassimpática que desencadeia uma eficiente atividade broncodilatadora.

Ressalta-se ainda no estudo de Czelumiak et al. (2012) relatos que essas respostas promovidas por *M. glomerata*, tanto anti-inflamatórias, antialérgicas e expectorantes, ocorrem devido a ação da cumarina 1,2-benzopirona e do ácido caurenóico. E concluem que, a ação broncodilatadora da cumarina se dá por sua ação bloqueadora dos canais de cálcio, causando o relaxamento positivo da musculatura lisa dos brônquios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se nessa revisão sistemática sobre a atividade broncodilatadora produzida por *Mikania glomerata*, sendo esse vegetal promissor com ação antiasmático, como observado na constituição fitoquímica e nos estudos e ensaios clínicos. A asma é uma das doenças respiratórias com importância em saúde pública, apresentando alta incidência e influência econômica sobre o indivíduo, à sociedade e ao governo.

Por fim, *M. glomerata* se destaca no tratamento da asma, devido aos princípios ativos farmacológicos, em especial as cumarinas por sua ação broncodilatadora das vias respiratórias, se apresentando como ação *docking* molecular sobre receptor muscarínico M3, ou através do bloqueio dos canais de cálcio, promovendo o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios.

REFERÊNCIAS

ALLOTEY, J.; STALLINGS, E.; BONET, M.; YAP, M.; CHATTERJEE, S.; KEW, T. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 370, 2020.

AMORIM, J.R.G.; OLIVEIRA, A.M.; NEVES, D.; OLIVEIRA, G.P. Associação entre variáveis ambientais e doenças respiratórias (asma e bronquite) em crianças na cidade Macapá-AP, no período de 2008 a 2012. **Rev Inter Direito Amb Políticas Públicas**, n. 5, p. 141-153, 2013.

ANDRADE, S.A.L.; TRISTÃO, M.I.S.; MIGUEL, M.D.; DIAS, J.F.G.; GOMES, E.C.; BURCI, L.M.; PAULA, C.S. Fitoterápicos da relação nacional de medicamentos essenciais no Brasil. **Rev Cub Pl Medicinales**, v. 22, n. 1, 2017.

ANVISA, - RDC N° 105, de 31 de agosto de 2016 Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2016.

ARNOUS, A.H.; SANTOS, A.S.; BEINNER, R.P.C. Plantas medicinais de uso caseiro – conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. **Rev Espaço Saúde**, v. 6, n. 2, p. 1-6, 2005.

BANNO, A.; REDDY, A.T.; LAKSHMI, S.P.; REDDY, R.C. PPARs: key regulators of airway inflammation and potential therapeutic targets in asthma. **Nuclear Receptor Research**, v. 5, p. 1-17, 2018.

BOONPIYATHAD, T.; SÖZENER, Z.C.; SATITSUKSANOVA, P.; AKDIS, C.A. Immunologic mechanisms in asthma. **Seminars in Immunology**, v. 46, p. 101333, 2019.

BOLINA, R.C.; GARCIA, E.F.; DUARTE, M.G.R. Estudo comparativo da composição química das espécies vegetais *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. **Rev Bras Farmacognosia**, v. 19, n. 1B, p. 294-298, 2009.

BRASILEIRO, B.G.; PIZZILOLO, V.R.; MATOS, D.S.; GERMANO, A.M.; JAMAL, C.M. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no “Programa de Saúde da Família”, Governador Valadares, MG, Brasil. **Rev Bras Ciên Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 629-636, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n°. 10, de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais. Diário Oficial da União, Brasília, DF, março, 2010.

BRASIL. Asma, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS n° 1.317, de 25 de novembro de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Perfil da morbimortalidade por doenças respiratórias crônicas no Brasil, 2003 a 2013. Boletim epidemiológico secretaria de vigilância em saúde – Ministério da Saúde, v. 47, n. 19, 2016.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. As bases Farmacológicas da terapêutica. 10^a Ed., Rio de Janeiro: Editora McGrawhill, 2007.1831 p.

CAMPOS, H.S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. **Rev Bras Pneumologia Sanitária**, v. 15, n. 1, p. 47-60, 2007.

CARNEIRO, F.M.; SILVA, M.J.P.; BORGES, L.; LALBERNAZ, L.C.; COSTA, J.A. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Rev Sapiência: sociedades, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

CASTRO, R.A.; ALBIERO, A.L.M. O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos. **Rev Fitos**, v. 10, n. 1, p. 59-72, 2016.

CASTRO, R.E.V. Mortalidade por asma em crianças e adolescentes no Brasil. Portal Pebmed. Disponível em: <https://pebmed.com.br/tag/asma/>. Acesso em: 04 ago. 2020.

COUTINHO, L.A.; GONÇALVES, C.P.; MARCUCCI, M.C. Composição química, atividade biológica e segurança de uso de plantas do gênero Mikania. **Rev Fitos**, v. 14, n. 1, p. 118-144, 2020.

CORRÊA, M.F.P.; MELO, G.O.; COSTA, S.S. Substâncias de origem vegetal potencialmente úteis na terapia da asma. **Rev Bras Farmacognosia**, v. 18, Supl., p. 785-797, 2008.

COSTA, R.S.; BRASIL, T.C.; SANTOS, C.J.; SANTOS, D.B.; BARRETO, M.L.; NEVES, N.M.A.; FIGUEIREDO, C.A.V. Produtos naturais utilizados para tratamento de asma em **Revista Farmácia Generalista / Generalist Pharmacy Journal**, v.4 n.1, p 1-23 (2022)
Vertentes Farmacêuticas

crianças residentes na cidade de Salvador-BA, Brasil. **Rev Bras Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 594-599, 2010.

COUTINHO, L.; AMORIM, G.C.P.; MARCUCCI, M.C. Composição química, atividade biológica e segurança de uso de plantas do gênero *Mikania*. **Rev Fitos**, v. 14, n. 1, p. 118-144, 2020.

CRUZ, W.P.; SALGADO, F.H.M.; FERREIRA JÚNIOR, D.F.; FIDELIS, R.R. Nutrition and genetics in the occurrence of pests, natural enemies and attack leaf miner in common bean (*Phaseolus vulgaris*). **J Biotechnology and Biodiversity**, n. 1, v. 3, p. 74-81, 2012.

CRUZ, Á.A.; PONTE, E.V. Inflamação nas pequenas vias aéreas em asmáticos. **Rev Bras Alergia e Imunopatologia**. v. 26, n. 1, p. 25-32, 2003.

CUNHA, A.L.; MOURA, K.S.; BARBOSA, J.C.; SANTOS, A.F. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 2, p. 175-181, 2016.

CZELUSNIAK, K.E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D.F.; FREITAS, G.B.L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Rev Bras Pl Mediciniais**, v.14, n. 2, p.400-409, 2012.

DELBONE, C.A.C.; LANDO, R.L. Importância ecológica e evolutiva dos principais grupos de metabólitos secundários nas espécies vegetais. In: Congresso de Educação do Norte Pioneiro, 10ª Ed., UENP-CCNE-CLA-Campus Jacarezinho. 2010.

FRAGA, L.F., BORGES, L.L. Busca de moléculas com atividade broncodilatadora na espécie *Mikania glomerata* Spreng empregando ferramentas *in silico*. **Rev Bras Militar de Ciências**, v. 6, n. 15, p. 25-31, 2020.

GARCIA, C.G. Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego: Avaliação da atividade broncodilatadora do xarope de guaco. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Disponível em: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Acesso em: 19 mar. 2020.

GONÇALVES, N.M.T.; VILA, M.M.D.C.; GERENUTTI, M.; CHAVES, D.S.A. Políticas de saúde para a fitoterapia no Brasil. **Rev Cub Pl Medicinales**, v. 18, n. 4, 2013.

GOULART, F.A.A. Doenças crônicas são transmissíveis: estratégias de controle e desafios e para os sistemas de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

GRAUDENZ, G.S.; CARNEIRO, D.P.; VIEIRA, R.P. Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil. **J Bras Pneumologia**, v. 43, n.1, 2017.

GRIBNER, C.; RATTMANN, Y.D.; GOMES, E.C. Fitoterápicos na atenção básica à saúde: uma experiência na região Sul do Brasil. **Visão Acadêmica**, v. 20, n. 2, p. 4-16, 2019.

HIROSE, K.; IWATA, A.; TAMACHI, T.; NAKAJIMA, H. Allergic airway inflammation: key players Beyond the Th2 cell pathway. **Immunological Reviews**, v. 278, n. 1, p. 145-161, 2017.

JONES, M.H.; VIDAL, P.C.V.; LANZA, F.C.; SILVA, D.C.F.M. Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras. **J Bras Pneumologia**, v. 46, n. 3, p. e20190138, 2020.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Rev Ciên Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

KIM, H.Y.; DEKRUYFF, R.H.; UMETSU, D.T. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. **Nature Immunology**, v. 11, n. 7, p. 577-584, 2010.

KISIEL, M.R.G.; PÉREZ, A.L.T.; CARRIZO, M.B.; DÍAZ, D.A.A.; KISIEL A.E.G. Importancia de la farmacovigilancia en medicina herbaria. **Rev Cub Planta Medicinales**, v. 22, n. 1, 2017.

LEAL, L.F. Epidemiologia e uso de medicamentos para doenças respiratórias crônicas no Brasil. 2019. Tese de Doutorado (Programa de Epidemiologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. 186 p.

LEHTO, K.; PEDERSEN, N.L.; ALMQVIST, C.; LU, Y.; BREW, B.K. Asthma and effective traits in adults: a genetically informative study. *European Respiratory Journal*, v.53, 2019.

LORENZI, H.; MATOS, F.J. Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª Ed., Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MATTOS, G.; CAMARGO, A.; SOUSA, C.A.; ZENI, A.L.B. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária em saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11, p. 3735-3744, 2018.

MARQUES, P.A.; MORIYA, M.M.; SIMÃO, T.A.; DIAS, G.; ANTUNES, V.M.S.; ROCHA, C.O. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Braz J Natural Sciences**, v. 1, n. 2, p. 1-9, 2019.

MARTINS, A.L.O.; NASCIMENTO, D.S.F.; SCHNEIDER, I.J.C.; SCHEUELTER-TREVISOL, F. Incidência de infecções comunitárias de vias aéreas inferiores em crianças. **Rev Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 2, p. 204-209, 2016.

MARANHÃO, A.A.; CARVALHO, S.R.S. Aplicação dos testes de função pulmonar no diagnóstico e manejo da asma. **Pulmão**, v. 27, n. 1, p. 89-92, 2018.

MALVEZZI, R.; JESUS, L.A.C.; DIAS, S.S.; SILVA, A.F. Uso popular e tradicional da *Mikania glomerata* Spreng e *Mikania laevigata* Sch. Bip. ex Baker (guaco) pela comunidade que frequenta o centro de referência em práticas integrativas em saúde (CERPIS) em planaltina – DF. **Braz J Development**, v. 6, n. 10, p. 78317-78319, 2020.

MEIRELES, C.G.; LIMA, J.T.S.; SPÓSITO, P.Á. Tratamento medicamentoso da asma em crianças e suas principais reações adversas. **Rev Bras Farmácia**, v. 94, n. 2, p. 102-108, 2013.

MEYER, E.H.; DeKRURFF, R.H.; UMETSU, D.T. T cells and NKT cells in the Pathogenesis of asthma. **Annual Review of Medicine**, v. 59, p. 281-292, 2008.

MISHRA, V.; BANGA, J.; SILVEYRA, P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 181, p. 169-182, 2018.

MORAES, S.L.; ALMENDRA, R.; SANTANA, P.; GALVANI, E. Variáveis meteorológicas e poluição do ar e sua associação com internações respiratórias em crianças: estudo de caso em São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, p. e00101418, 2019.

MORAES, L.S.L.; BARROS, M.D.; TAKANO, O.A.; ASSAMI, N.M.C. Fatores de risco, aspectos clínicos e laboratoriais da asma em crianças. **J pediatria**, v. 77, n. 6, p. 447-474, 2001.

MORETI, D.L.C.; LEANDRO, L.F.; MORAES, T.S.; MOREIRA, M.R.; VENEZIANI, R.C.; AMBROSIO, S.R.; GOMES, B.P.F.A.; MARTINS, C.H.G. *Mikania glomerata* Sprengel extract and its major compound ent-kaurenoic acid display activity against bacteria present in endodontic infections. **Anaerobe**, v. 47, p. 201-208, 2017.

MOURA, J.A.R.; CAMARGOS, P.A.M.; BLIC, J. Tratamento profilático da asma. **J Pediatría**, v. 78, Supl. 2, p. S141-S150, 2002.

MUEHLING, L.M.; LAWRENCE, M.G.; WOODFOLK, J.A. Pathogenic CD4⁺ T cells in patients with asthma. **J Allergy Clinical Immunology**, v. 140, n. 6, p. 1523-1540, 2017.

NARDI, A.; BRANCO, C.A.; OLIVEIRA, B.; BORTOLLI, L.A. Antiasmáticos: agonistas β 2-adrenérgicos e metilxantinas. **Ação Odonto**, v. 3, n. 1, p. 10, 2015.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. Farmacognosia. São Paulo: Atheneu, 1998. 412 p.

OLIVEIRA, A.L.; POZZA, L.N.L.; SANTOS, D.N.; KAMIMURA, E.S.; VICENTE, E.; CABRAL, F.A. Supercritical extraction of coumarin from guaco (*Mikania laevigata* and
Revista Farmácia Generalista / Generalist Pharmacy Journal, v.4 n.1, p 1-23 (2022)
Vertentes Farmacêuticas

Mikania glomerata) for pharmaceutical applications. **J Supercritical Fluids**, v. 83, p. 65-71, 2013.

OLIVEIRA, P.D.; MENEZES, A.M.B.; BERTOLDI, A.D.; WEHRMEISTER, F.C. Uso de inaladores na população de adolescentes e adultos com diagnóstico médico autorreferido de asma, bronquite ou enfisema em Pelotas, RS. **J Bras Pneumologia**, v. 39, n. 3, p. 287-295, 2013.

OLIVEIRA, S.I.; ZAMBON, L.S. Asma Tradução: Grayson, M.H., Holtzman, M.J. Asthma. ACP Medicine. 2013 [The original English language work has been published by DECKER INTELLECTUAL PROPERTIES INC. Copyright© 2015 Decker Intellectual Properties Inc. All Rights Reserved.], Revista Medicina Net, 2016.

OLIVEIRA, V.; SANTOS, E.M.; MESQUITA, E.V.A. Prescrição, preparo e manipulação de plantas medicinais. **Rev Saber Científico**, v. 4, n. 1, p. 40-45, 2015.

ORRIOLS, R.; VALLANO, A. Riesgo de los broncodilatadores agonistas β 2-acrenérgicos de acción prolongada en el asma bronquial. **Medicina Clínica**, v. 128, n. 9, p. 352-354, 2007.

PANERARI, J.; GALENDE, S.B. Corticosteroides Utilizados no Tratamento da Asma Brônquica. **Rev UNINGÁ**, v. 24, n.1, p. 50-55, 2015.

PASSOS, M.M.B.; ALBINO, R.C.; FEITOZA-SILVA, M.; OLIVEIRA, D.R. A disseminação cultural das garrafadas no Brasil: um paralelo entre medicina popular e legislação sanitária. **Saúde debate**, v. 42, n. 116, p. 248-262, Jan. 2018.

PEREIRA, F.C.; SOUZA, L.F.; GUILHERME, F.A.G.; FREIRE, J.C.; TELES, A.M. Diversidade de Asteraceae em um campo de murundus no sudoeste de Goiás, Brasil. **Rodriguesia**, v. 70, p. e00412017, 2019.

PEREIRA, A.S.; SHITSUKA, D.M.; PARREIRA, F.J.; SHITSUKA, R. Metodologia da pesquisa científica. 1ª Ed., UAB/NTE/UFSM, Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2018.

https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em 8 dez. 2020.

PIRANI, A.C.; GUIDI, A.C.; FERREIRA-ROMANICHEN, F.M.D.; ORTIZ, M.A.L.; TESTON, A.P.M.; MELLO, J.C.P.; ARAÚJO, D.C.M. Estudo Da estabilidade acelerada de xarope fitoterápico. **Braz J Development**, v. 6, n. 9, p. 69918-69930, 2020.

PIRES, I.F.B.; SOUZA, A.A.; FEITOSA, M.H.A.; COSTA, S.M. Plantas medicinais como opção terapêutica em comunidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. **Rev Bras Pl Mediciniais**, v. 16, n. 2, supl. I, p. 426-433, 2014.

PITCHON, R.R.; ALVIM, C.G.; ANDRADE, C.R.; LASMAR, L.M.L.B.F.; CRUZ, À.A.; REIS, A.P. Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. **J Pediatría**, v. 96, n. 4, p. 432-438, 2020.

RAUBER, L.N.; AMARAL, L.A.; SOUZA, T.F.S.; VAZ, D.S.S.; MAZUR, C.E. Existe diferença entre o estado nutricional de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e outras doenças pulmonares? **Braspen Journal**, v. 32, n. 3, p. 268-272, 2017.

REHDER, V.L.G.; SARTORATTO, A.; RODRIGUES, M.V.N. Essential oils composition from leaves, inflorescences and seeds of *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker and *Mikania glomerata* Sprengel. **Rev Bras Pl Mediciniais**, v. 8, p. 116-118, 2006.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência & Saúde**, v. 16, n. 1, p. 311-318, 2011.

SANTANA, L.C.L.R.; BRITO, M.R.M.; OLIVEIRA, G.L.S. et al. *Mikania glomerata*: Phytochemical, pharmacological, and neurochemical study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1-11, 2014.

SANTOS, L.J.M.; MARTÍNEZ, B.P.; CORREIA, H.F. Perfil de internações hospitalares e mortalidade por doenças respiratórias obstrutivas crônicas nas regiões brasileiras, entre os anos de 2016 e 2018. **Rev Ciên Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 3, p. 344-346, 2019.

SHEIN, S.L.; SPEICHER, R.H.; FILHO, J.O.P.; GASTON, B.; ROTTA, A.T. Tratamento atual de crianças com asma crítica e quase fatal. **Rev Bras Terapia Intensiva**, v. 28, n. 2, p. 167-178, 2016.

SHI, H.-Z.; QIN, X.-J. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T lymphocytes in allergy and asthma. **Allergy**, v. 60, n. 8, p. 986-995, 2005.

SILVA, F.E.P.; LIMA, D.A.S.; FREITAS, L.C.; MENEZES, M.E.S.; MEDEIROS, F.D.; SOUZA, J.B.P. Avaliação de parâmetros físico-químicos de qualidade de medicamentos fitoterápicos à base de *Passiflora* spp. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 52-64, 2019.

SILVA, R.E.B.G.; RAMALHO, A.P.Q.; ANJOS, L.C.C.; ALBUQUERQUE, A.R.C. Aplicação do índice de bem estar urbano nos óbitos por asma em Manaus (2006-2015). **Rev Bras Geografia Médica e da Saúde**, v. 14, n. 30, p. 95-105, 2018.

SILVA, E.C.F. Asma brônquica. **Rev Científica do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, n. 2, p. 33-57, 2008.

SGUAREZI, J. G. D.; GONÇALVES, V. F.; ROCHA, T.; MURAKAMI, D. Y.; UZUELLE, M. A.; MOURA, P. R. Fitoterápicos na rede pública de saúde (SUS) no Brasil: Um estudo toxicológico de *Mikania glomerata* em fetos de ratas Wistar. **Rev Fitos**, v. 10, n. 4, p. 375-547, 2016.

STANSKI, C.; NOGUEIRA, M.K.F.S.; LUZ, C.F.P. Palinologia de espécies de Asteraceae de utilidade medicinal para a região dos Campos Gerais, Ponta Grossa, PR, Brasil. **Hoehnea**, v. 43, n. 3, p. 349-360, 2016.

STIRBULOV, R.; BERND, L.A.G.; SOLÉ, D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Rev Bras Alergia e Imunopatologia**, v. 29, n. 5, p. 222-245, 2006.

SIQUEIRA, J.B.V.; CEOLIN, T.; CEOLIN, S.; MINUTO, J.C.; OLIVEIRA, S.G.; OLIVEIRA, A.D.L. Uso de plantas medicinais por hipertensos e diabéticos de uma estratégia saúde da família rural. **Rev Contexto & Saúde**, v. 17, n. 32, p. 33-45, 2017.

SOUSA, R.F.; SOUSA, J.A. Metabólicos secundários associados a estresse hídrico e suas funções nos tecidos vegetais. **Rev Bras Gestão Ambiental**, v. 11, n. 01, p. 01-08, 2017.

SOUZA, B. A.; SILVA, L. C.; CHICARINO, E. D.; BESSA, E. C. A. Phytochemical and molluscicidal activity of *Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae) in different lifestages of *Subulina octona* (Mollusca, Subulinidade). **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 57, n. 2, p. 261-268, 2014.

SOLÉ, D., NUNES, I.C.C., RIZZO, M.C.V., NASPITZ, C.K. A asma na criança: classificação e tratamento. **J Pediatria**, v. 74, Supl. 1, p. S48-S58, 1998.

TALEB-CONTINI, S.H.; SANTOS, P.A.; VENEZIANI, R.C.S.; PEREIRA A.M.S.; FRANÇA, S.C.; LOPES, N.P.; OLIVEIRA, D.C.R. Differences in secondary metabolites from leaf extracts of *Mikania glomerata* Sprengel obtained by micropropagation and cuttings. **Rev Bras de Farmacognosia**, v. 16, p. 596-598, 2006.

TEIXEIRA, M.Z. Novos medicamentos homeopáticos: Uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude. **Rev Homeopatia**, v. 75, n. 1, p. 39-53, 2012.

TODO-BOM, A.; PINTO, A.M. Fisiopatologia da asma grave. **Rev Portuguesa de Imunologia**, v. 14, Supl 2, p. 43-48, 2006.

VILEGAS, J.H.Y.; MARCHI, E.; LANÇAS, F.M. Extration of low-polarity compound (with emphasis on coumarin and kaurenoic acid) from *Mikania glomerata* ('guaco') leaves. **Phytochemical Analysis**, v. 8, p. 266-270, 1997.

World Health Organization. WHO. Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva WHO. 2004. Disponível em:

http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

World Health Organization. WHO. O Impacto Global da Doença Respiratória – Segunda edição - Fórum das sociedades respiratórias internacionais. 2ª. Ed., México, Asociación Latinoamericana de Tórax, 2018, 48 p.

YWAMOTO, L.S.; OLIVEIRA, D.V.; ANTUNES, M.D.; JÚNIOR, J.R.A.N.; BUENO, G.R.; CAPPELLAZZO, R. Efeito da reabilitação pulmonar aliado à capacidade funcional e função ventilatória de asmáticos. **Rev Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 8, n. 2, p. 39-44, 2020.

ZAMBRANO-RIVERA, M.M. Características clínicas y epidemiológicas del asma bronquial en niños asmáticos en crisis. **Rev Científica Dominio de las Ciencias**, v. 2, n. 4, p. 51-59, 2016.