

A Ação do *Cissampelos Sympodialis* Eichl: uma Perspectiva para o Tratamento da Asma

The Action of *Cissampelos Sympodialis* Eichl: a Perspective in the Asthma's Treatment

LIANE FRANCO MANGUEIRA¹
ALESSANDRA S. BRAZ²
DAYANE BARROS MANGUEIRA³
MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ⁴

RESUMO

A espécie *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae) é utilizada na medicina popular e indígena para o tratamento de desordens inflamatórias, incluindo a asma. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura sobre os estudos com a espécie *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae). A pesquisa bibliográfica deste trabalho foi realizada nos bancos de dados eletrônicos: Pubmed, Bireme, Portal Capes-Periódicos, Scielo. A asma tem como principal característica fisiopatogênica a inflamação e o broncoespasmo. Estudos fitoquímicos com espécies vegetais utilizadas no tratamento dessa patologia têm sido realizados com o objetivo de encontrar novas perspectivas terapêuticas que apresentem menos efeitos adversos em relação aos tratamentos atuais. Estudos comprovaram que a planta é capaz de inibir tanto o influxo de eosinófilos quanto a produção de leucotrienos cisteínicos desencadeados pelo processo alérgico da asma. Com isso, de acordo com a literatura revisada, os estudos pré-clínicos com as folhas de *C. sympodialis* viabilizam ensaios clínicos que possam comprovar a segurança e a eficácia do *C. sympodialis* em seres humanos, tornando provável a liberação do registro como um fitomedicamento e possibilitando uma ampliação das opções terapêuticas de pacientes portadores de patologias crônicas, como a asma, que cursam com broncoespasmo e inflamação.

DESCRIPTORIOS

Asma. Broncoespasmo. *Cissampelos*. Inflamação.

SUMMARY

The species *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae) is used in the popular and indigenous medicine for the treatment of inflammatory disorders, including the asthma. The aim of the present study was to revise the literature about the species *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae). The bibliographical research of this study was accomplished in the electronic databases: Pubmed, Bireme, Portal Capes-Periódicos, Scielo. The asthma has as main physiopathogenic characteristic the inflammation and the bronchoconstriction. Phytochemical studies with vegetable species used in the treatment of that pathology have been accomplished with the objective of finding new therapeutic perspectives that present less adverse effects in relation to the current treatments. Studies showed that the plant is able to inhibit both the eosinophilic influx and the production of cysteinyl leukotrienes unchained by the allergic process of the asthma. Therefore, in agreement with the revised literature, preclinical studies with the leaves of *C. sympodialis* make possible the conduction of clinical rehearsals that can prove safety and effectiveness of the *C. sympodialis* in human beings, making probable the liberation of its registration as a phytomedication as well as enlarging the therapeutic options of patients affected by chronic pathologies, like asthma, that course with bronchoconstriction and inflammation.

DESCRIPTORS

Asthma. Bronchoconstriction. *Cissampelos*. Inflammation.

- 1 Especialista em Pneumologia Pediátrica no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)/ Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HU/UFPE).
- 2 Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (Farmacologia) do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba (LTF/UFPE). Professora Adjunto de Reumatologia da Faculdade de Medicina Nova Esperança e Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
- 3 Profa Ms. do Departamento de Odontologia Restauradora do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – Paraíba – Brasil.
- 4 Profa Dra. Associada, do Centro de Ciência da Saúde - disciplina de Farmacologia, Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – Paraíba – Brasil

O gênero *Cissampelos* (tribo: Cocculeae; subtribo: Cissampelinae) compreende 19 espécies, das quais nove ocorrem no Brasil. As raízes das espécies de *Cissampelos* são largamente usadas entre os indígenas e na medicina popular para o tratamento de várias patologias: doenças cardiovasculares, doenças do trato genito-urinário, mordidas de cobras, diarreias e, em especial, doenças do trato respiratório como asma e bronquites (CORRÊA, 1984).

No estado da Paraíba, este gênero é representado por três espécies: *Cissampelos sympodialis* Eichl, *Cissampelos glaberrima* St. Hill e *Cissampelos ovalifolia* DC. Destas, a mais estudada é a *C. sympodialis*, uma espécie endêmica no Brasil, encontrada no Nordeste e Sudeste do País, ocorrendo frequentemente em áreas abertas, sobre arbustos em solo argiloso (BARBOSA-FILHO, AGRA, THOMAS, 1997). A espécie é conhecida popularmente como “milona”, “jarrinha”, “orelha de onça” e “abuteira”, cujas folhas e raízes são empregadas na medicina popular no tratamento de doenças respiratórias, artrites e reumatismos (AGRA *et al.*, 2007).

O estudo químico com *C. sympodialis* levou ao isolamento de três alcalóides terciários que são a warifteína e metilwarifteína (alcalóides do tipo bisbenziltetraisoquinolínico) e a milonina (alcalóide do tipo MORFPIN). A warifteína foi o alcalóide isolado mais abundante, especialmente nas raízes da planta. Das folhas, além da warifteína e da metilwarifteína, isolou-se a milonina (BARBOSA-FILHO, 1996) que, segundo FREITAS *et al.* (1995), apresentava grande semelhança química com a codeína, droga que atua no SNC.

Em estudos pré-clínicos, foi observado que o *Cissampelos sympodialis* Eichl apresenta ação broncodilatadora e antiinflamatória com toxicidade desprezível em doses habituais, podendo ser uma possibilidade terapêutica uma vez que o broncoespasmo e a inflamação são os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da asma.

Com isso, o presente estudo objetivou revisar a literatura sobre os estudos com a espécie *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae).

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica deste trabalho foi realizada nos bancos de dados eletrônicos: Pubmed, Bireme, Portal Capes-Periódicos, Scielo. Para recuperação e seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: Asma

(*Asthma*); Broncoespasmo (*Bronchoconstriction*); *Cissampelos* (*Cissampelos*) Inflamação (*Inflammation*). Foi utilizado o sistema de formulário avançado “AND” para filtragem dos artigos relacionados ao tema. A seleção final dos artigos foi realizada por critérios qualitativos de acordo com a temática *Cissampelos sympodialis* Eichl. Dissertações de mestrado e teses de doutorado também foram utilizadas como fontes de pesquisa para a elaboração do presente trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Cissampelos sympodialis (Menispermaceae)

Em decorrência do uso popular das raízes de *C. sympodialis* no tratamento de problemas respiratórios, THOMAS *et al.*, (1995) investigaram a ação do extrato hidroalcoólico da raiz dessa planta e verificaram efeito relaxante inespecífico da musculatura lisa de traquéia de cobaias e aumento dos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMP-c) nos macrófagos alveolares, provavelmente associado à inibição de enzimas fosfodiesterases, demonstrando ação broncodilatadora comparável à da aminofilina: broncodilatador clássico. Posteriormente, estudos pré-clínicos realizados com as folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl ratificaram a atividade broncodilatadora tanto *in vitro* como *in vivo*, com comprovada ação espasmolítica (THOMAS *et al.*, 1997), elevação dos níveis de AMP-c e inibição das enzimas fosfodiesterases em musculatura traqueal de cobaias (THOMAS, BURNS, PYNE, 1997).

FREITAS *et al.*, (1996) verificaram que a warifteína causou relaxamento muscular em aorta de coelhos via inibição dos canais de cálcio e por modificação de seus depósitos intracelulares sensíveis à noradrenalina.

Estudos recentes demonstraram que a warifteína, componente ativo responsável pelos efeitos do *C. sympodialis*, é capaz de inibir tanto o influxo de eosinófilos quanto a produção de leucotrienos cisteínicos em cavidade pleural e pulmão de camundongos sensibilizados (BEZERRA SANTOS *et al.*, 2006; COSTA *et al.*, 2008).

Estudos imunofarmacológicos com folhas de *C. sympodialis* demonstraram ação imunomoduladora, antiinflamatória, via níveis elevados de interleucina 10 (IL-10) *in vitro*, que inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e monócitos (PIUVEZAM *et al.*, 1999). Adicionalmente, ALEXANDRE-MOREIRA *et al.*, (2003), utilizando o modelo experimental de

macrófagos infectados com *Tripanosoma cruzi*, sugeriram que o efeito antiinflamatório do extrato poderia ser, em parte, mediado pela inibição da função dos macrófagos decorrente da produção aumentada de IL-10, proporcionando uma consequente inibição da atividade anti-*Tripanosoma cruzi* destas células.

Com o objetivo de confirmar a potencial atividade antialérgica da planta *C. sympodialis*, foi testada a habilidade em modificar a produção de IgE sérica induzida por um antígeno específico. Após a sensibilização de camundongos BALB/c com ovalbumina, foi observado aumento dos títulos de IgE específica para ovoalbumina, entretanto, a administração oral do extrato das folhas do *C. sympodialis* durante a sensibilização dos camundongos com ovalbumina reduziu de forma significativa a produção de IgE (BEZERRA SANTOS *et al.*, 2006).

Em adição, o tratamento com warifteína em camundongos sensibilizados com ovalbumina, apresentou proteção de morte, por choque anafilático IgE dependente, trinta minutos após a provocação em comparação com o grupo não tratado e sensibilizado com a ovalbumina. Não houve resposta protetora após sessenta minutos da provocação (COSTA *et al.*, 2008).

Não foram explorados, apenas, os efeitos do *C. sympodialis* relacionados ao sistema imunológico e ao trato respiratório. Em virtude do conhecimento de que agentes broncodilatadores, como as metilxantinas, apresentam ação estimulante no sistema nervoso (SACCOMANO, VINICK, KOE, 1991) e da comprovada ação broncodilatadora do extrato das folhas do *C. sympodialis*, ambos associados à elevação dos níveis de AMP-c e inibição das fosfodiesterases, ALMEIDA *et al.*, (1998) realizaram estudos preliminares investigando o efeito desse extrato sobre o sistema nervoso central de camundongos e ratos, utilizando particularmente modelos de animais com depressão. Os autores observaram que o extrato reduziu de forma significativa o período de imobilidade no teste de natação forçada em camundongos, modelo específico para o estudo de drogas antidepressivas em animais experimentais desenvolvido por PORSOLT *et al.*, (1978) e ALMEIDA *et al.*, (1998). Esse teste se baseia na observação de que camundongos expostos a uma situação de natação forçada se tornam passivos e “imóveis”, após um período de atividade vigorosa, e apenas produzem movimentos capazes de manter suas cabeças acima da água. Diante desses resultados, foi sugerido que o extrato possui atividade antidepressiva, atribuída à capacidade de inibir as enzimas fosfodiesterases (ALMEIDA *et al.*, 1998; NAVARRO, QUINTANS JÚNIOR, ALMEIDA, 1998).

MEDEIROS *et al.*, (1998), investigaram as ações das folhas de *C. sympodialis* sobre o aparelho cardiovascular de ratos (*in vivo* e *in vitro*), baseado na toxicidade e efeitos adversos que drogas inibidoras de fosfodiesterases exercem sobre o mesmo. Os resultados mostraram que o extrato hidroalcoólico das folhas desta planta aumentou a pressão arterial de ratos, melhorou a frequência cardíaca e a contratilidade muscular em átrio isolado de rato. O mecanismo para esse efeito hipertensor seria a provável ativação de receptores alfa-1-adrenérgicos e o efeito contrátil sobre a musculatura lisa vascular decorrente da administração do extrato *in vivo* (XAVIER, PIRES, MEDEIROS, 1998; FREITAS *et al.*, 2000).

ALMEIDA *et al.*, (2005) demonstraram os efeitos anorético e comportamental do tratamento de ratos (machos e fêmeas) com o extrato de *C. sympodialis*. Os resultados mostraram que o tratamento crônico com o extrato reduziu significativamente a ingestão de alimentos e o peso corporal, além de provocar alterações comportamentais em ratos.

Em ensaios toxicológicos pré-clínicos com o extrato hidroalcoólico das folhas de *C. sympodialis* realizados em ratos (machos e fêmeas), investigou-se a toxicidade subaguda (4 semanas) e crônica (13 semanas) dessas folhas usando a dose e a via de administração de uso popular (9mg / kg / via oral). Estes estudos demonstraram isenção de toxicidade nestes animais. Em cães, a toxicidade foi semelhante àquela observada em ratos, mesmo quando utilizada doses 5 vezes maiores à utilizada popularmente. Doses administradas de 5 a 225 vezes maiores à consumida pelo homem evidenciaram, em ratos, processo inflamatório e elevação de enzimas hepáticas, além de hiperplasia das células de Kupffer, reversíveis 30 dias após ter sido suspenso a administração do extrato (DINIZ, 2000).

Confirmando estudos supracitados, os ensaios toxicológicos pré-clínicos agudos com a fração aquosa das folhas de *C. sympodialis* Eichl administrada em animais para a determinação da DL50 (Dose Letal 50%) demonstraram que doses via oral 555 vezes e via intraperitoneal 222 vezes maiores que a dose de uso popular não provocaram mortes, o que confere características atóxicas da fração aquosa das folhas de *C. sympodialis* (DINIZ, 2004).

Ensaios pré-clínicos farmacológicos com *C. sympodialis* comprovaram a potência semelhante entre folhas e raízes, quanto a sua ação broncodilatadora, efeitos inibitórios de fosfodiesterase e de estimulação de interleucina-10, demonstrando seu grande potencial antiastmático. Considerando que estudos adicionais com

as raízes implicariam na necessidade de cultivo em larga escala, o que poderia ocasionar a extinção da planta e que tanto a fração aquosa como a hidroalcoólica das folhas desta planta não mostraram ser letais em ratos em doses de até 2 g/kg intraperitoneal, (enquanto que a DL50 das raízes foi de 138 mg/kg em ratos), seriam justificados ensaios clínicos farmacológicos com as folhas do *C. sympodialis*, sendo parte do protocolo legal para obtenção de medicamento fitoterápico (DINIZ, 2004).

Há relato de ensaio toxicológico clínico com as folhas de *Cissampelos sympodialis* em indivíduos voluntários saudáveis com base na portaria nº 116 / 96 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), atendendo as Resoluções 196 / 96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS). Foram selecionados 21 voluntários do sexo masculino e 14 do sexo feminino aos quais foram administrados 10 ml do xarope 5,4% durante 30 dias. Os pacientes foram acompanhados através de exame clínico, eletrocardiograma (ECG) e exames laboratoriais, demonstrando ser o xarope das folhas de milona bem tolerado e de baixa toxicidade (AMARAL *et al.*, 2002; GAMBARRA *et al.*, 2002). Este estudo, porém, usou o xarope sem padronização do controle de qualidade em laboratório.

Ensaio toxicológico clínico adicional com as folhas de *C. sympodialis* foram realizados com o objetivo de investigar a ação estimulante da planta, através das respostas neuromotoras do reflexo de Hoffmann no músculo solear. Voluntários adultos foram divididos em dois grupos de doze pessoas cada. Um grupo ingeriu o infuso (chá) a 1% das folhas secas de milona e o outro, infuso placebo. Concluiu-se que a ingestão do chá das folhas do *C. sympodialis*, na concentração testada (1g para 100ml de água), não afetou o reflexo de Hoffmann (SOUZA *et al.*, 2000).

C. sympodialis é uma planta, portanto, já estudada no laboratório de Tecnologia Farmacêutica e de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da UFPB há mais de 20 anos, demonstrando em ensaios farmacológicos pré-clínicos efeito broncodilatador e antiinflamatório, e em ensaios toxicológicos clínicos preliminares baixa toxicidade, efeitos estes que são desejados para o tratamento da asma, uma doença inflamatória crônica que representa, atualmente, um grave problema de saúde pública e que compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA- ASBAI, 2006).

Asma

A asma é uma patologia que tem como principal característica fisiopatogênica a inflamação brônquica, acompanhada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e limitação variável ao fluxo de ar. Apresenta-se como uma doença crônica de maior morbidade e mortalidade em crianças e adolescentes em todo o mundo e há evidências que sua prevalência vem aumentando nos últimos 20 anos (BATEMAN *et al.*, 2008).

Manifesta-se, clinicamente, por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse e resulta da interação entre a carga genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas (BUSSE, LEMANSKE, 2001).

Acomete crianças, adolescentes e adultos, sendo reversível com ou sem tratamento e envolve infiltração de várias células entre as quais os eosinófilos geralmente predominam (“GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA” - GINA, 2006).

A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação de alérgenos ambientais com algumas células que têm como função apresentá-los ao sistema imunológico, mais especificamente aos linfócitos Th2, estes por sua vez produzem citocinas responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. As interleucinas IL4 e IL13 têm a função de aumentar a produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno (BUSSE, LEMANSKE, 2001).

Vários mediadores inflamatórios são liberados pelos eosinófilos, neutrófilos, células epiteliais, mastócitos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), linfócitos T (IL2, IL3, IL4, IL5, fator de crescimento de colônia de granulócitos - G-CSF) e pelos macrófagos (fator de necrose tumoral - TNF, IL6, óxido nítrico - NO) (BARNES, 2008). As células, via mediadores e radicais oxidantes, levam a injúria dos tecidos, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea, ampliando a resposta inflamatória (BOUSQUET *et al.*, 1990; SUGIURA, ICHINOSE, 2008). Estes mediadores podem ainda atingir o epitélio ciliado, ocasionando dano e ruptura, como consequência, as células epiteliais e miofibroblastos proliferam e iniciam o depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal que associados a hipertrofia e a hiperplasia do músculo liso, aumento de células caliciformes e de glândulas submucosas, são constituintes do remodelamento

que interfere na arquitetura da via aérea do asmático, podendo acarretar irreversibilidade da obstrução em alguns pacientes (KUMAR, 2001).

O diagnóstico da asma é baseado na anamnese, exame clínico e, sempre que possível, em provas de função pulmonar e na avaliação da alergia (BRASIL, 2005). A espirometria é o método de escolha para determinar a limitação ao fluxo de ar e o estabelecimento do diagnóstico de asma. A sensibilização alérgica pode ser confirmada por provas *in vivo* - testes cutâneos ou *in vitro* - determinação da concentração sérica de IgE específica (OPPENHEIMER, NELSON, 2006).

A classificação da gravidade tem como função primordial a determinação da dose de medicamentos suficiente para que o paciente atinja o controle no menor prazo possível. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25 a 30% persistentes moderados e 5 a 10% persistentes graves. A avaliação da gravidade pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar. A tolerância ao exercício, a medicação necessária para a estabilização dos sintomas, o número de visitas ao pronto-socorro ou de hospitalizações por asma e a necessidade de ventilação mecânica são aspectos também utilizados para classificar cada caso ("GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA" - GINA, 2006).

O manejo da asma visa a redução e o controle dos sintomas respiratórios, a prevenção e/ou a redução das crises, a manutenção da função pulmonar o mais próximo da faixa normal, a minimização dos efeitos adversos da medicação e normalidade na realização de atividades de vida diárias, incluindo a prática de exercícios físicos e aeróbios (BATEMAN *et al.*, 2008).

A natação é considerada uma atividade física ideal para asmáticos, porém estudos recentes mostram uma frequência de sintomas de asma maior entre nadadores amadores quando comparada a indivíduos não esportistas. Isto pode ser justificado porque maior número de crianças asmáticas procuram natação por indicação médica e/ou devido a exposição aos derivados do cloro, usados na limpeza das piscinas, que podem provocar inflamação das vias aéreas (FIKS *et al.*, 2009).

Existem vários recursos terapêuticos para o tratamento de manutenção da asma, os principais são: corticóides inalatórios, beta-agonistas de ação prolongada, antileucotrienos, xantinas, anticorpo monoclonal, cromonas e imunoterapia específica com alérgenos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA- ASBAI, 2006).

Os corticóides contribuem para a restauração do estado oxidativo normal dos granulócitos do sangue

periférico e melhoram a obstrução das vias aéreas em pacientes com asma moderada. Os granulócitos de asmáticos graves não retornam ao seu estado oxidativo normal, embora se estabeleça melhora dos sintomas e aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (SARTORELLI *et al.*, 2009). O corticóide inalatório é o principal medicamento usado para o tratamento antiinflamatório dos pacientes asmáticos, reduzindo a frequência e gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e melhorando a qualidade de vida e a função pulmonar destes indivíduos. Os efeitos colaterais sistêmicos dos corticóides inalatórios são geralmente observados com doses altas por tempo prolongado e são eles: perda de massa óssea, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e déficit de crescimento. A candidíase oral, disfonia e tosse crônica por irritação das vias aéreas podem ocorrer com qualquer dose e são reduzidos com a higiene oral. Os principais corticóides inalatórios são: beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida, triamcinolona e flunisolida (MALONE *et al.*, 2005; MUTCH, 2007).

Os beta-agonistas de ação prolongada são utilizados em pacientes acima de quatro anos de idade em associação com os corticóides inalatórios, quando estes forem insuficientes para o controle da asma. Os efeitos adversos não são comuns e restringem-se aos efeitos causados pelo estímulo cardiovascular, tremores de extremidades e hipocalcemia. Estão disponíveis para uso inalatório o formoterol e salmeterol (NELSON *et al.*, 2006; ZIMMERMAN, D'URZO, BERUBE, 2004). O bambuterol é um beta-agonista de ação prolongada usado por via oral a partir de dois anos de idade (ZARKOVIC *et al.*, 2000).

Os antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos (antileucotrienos) podem ser usados em pacientes com asma persistente como medicação substitutiva aos beta-agonistas de ação prolongada e adicional a associação destes beta-agonistas com corticóides inalatórios, são ainda indicados em lactentes com sibilância recorrente após bronquiolite viral aguda. Os efeitos adversos graves são raros, lesão hepática foi descrita apenas com antileucotrienos não cisteínicos e a síndrome de Churg-Strauss (asma grave a moderada, eosinofilia periférica, neuropatia, infiltrados pulmonares transitórios, comprometimento dos seios paranasais e biópsia demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares), inicialmente associada ao uso de antileucotrienos, parece estar mais relacionada à suspensão do corticosteróide oral. São comercializados o montelucaste e zafirlucaste (BARNES *et al.*, 2005; CURRIE, LEE, SRIVASTAVA, 2005).

As xantinas apresentam indicações mais restritas: a teofilina deve ser prescrita apenas quando o paciente não apresentar controle das exacerbações, mesmo usando corticóides; a aminofilina tem sido considerada coadjuvante em crises muito graves de pacientes em uso de terapia máxima (oxigênio, broncodilatadores e corticóides). As limitações para o uso das xantinas devem-se aos seus efeitos colaterais, como o risco aumentado de náuseas, dor de cabeça, arritmias cardíacas e convulsões (WANNMACHER, 2006).

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado específico que tem como principal característica impedir a ligação da IgE com o seu receptor de alta afinidade, ocasionando inibição da broncoconstricção induzida por alérgenos e da hiperresponsividade das vias aéreas. O tratamento com anti-IgE é indicado para pacientes maiores de doze anos com asma alérgica de difícil controle (HOLGATE *et al.*, 2005).

As cromonas apresentam efeito antiinflamatório fraco e são capazes de diminuir a obstrução brônquica, uma vez que estabilizam os mastócitos inibindo a liberação de histamina, leucotrienos e reduzem a ativação de eosinófilos (BARNES, 2006). São eficazes em pacientes com asma persistente leve e broncoespasmo induzido por exercício. Os efeitos adversos são tosse após inalação e dor de garganta. O cromoglicato de sódio e o nedocromil são as principais cromonas comercializadas (TASCH *et al.*, 2000).

A imunoterapia específica consiste na administração de doses progressivamente maiores de alérgenos específicos em pacientes sensibilizados fora da crise aguda, buscando a indução do estado de tolerância. A imunoterapia deve ser aplicada por especialista treinado no manejo de reações anafiláticas graves e é indicada apenas na asma alérgica grave, demonstrada pela presença de anticorpos IgE para alérgeno específico. Está contra-indicada em asmáticos leves ou muito graves, em pacientes com outras doenças imunológicas ou que utilizem beta-bloqueadores (ABRAMSON, PUY, WEINER, 1999; CALAMITA *et al.*, 2006).

Os principais recursos terapêuticos utilizados no resgate dos sintomas agudos incluem oxigênio, beta-2-agonistas de curta duração, glicocorticóides orais e anticolinérgicos inalados. A oxigenoterapia deve ser administrada imediatamente para todos os pacientes com asma aguda que apresentem saturação de oxigênio (SpO₂) menor que 92%, através de cânula nasal ou máscara de Venturi. A oximetria de pulso é útil para

monitorização. Em pacientes com comorbidades como doença cardíaca, ou pacientes gestantes, a SpO₂ deve ser mantida acima de 95% (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA- ASBAI, 2006).

Os beta-2 agonistas de curta duração são os medicamentos de escolha para o alívio dos sintomas de broncoespasmo durante as exacerbações agudas e como pré tratamento do broncoespasmo induzido por exercício. A administração por *spray* acoplado a espaçador produz broncodilatação mais eficiente quanto à obtida com a administração por nebulizador a fluxo contínuo. A incidência de tremor, palpitações e ansiedade é maior no grupo que utiliza os nebulizadores a fluxo contínuo, refletindo maior absorção sistêmica do broncodilatador. Ainda como efeitos adversos são citadas arritmias cardíacas e hipocalcemia. Estão disponíveis o salbutamol, fenoterol, epinefrina e terbutalina (CATES, CRILLY, ROWE, 2006).

Os glicocorticóides orais estão indicados no tratamento das exacerbações graves da asma, no momento da alta dos serviços de emergência. Os principais são a prednisolona, prednisona, dexametasona e deflazacort. Os efeitos adversos surgem após o uso prolongado e/ou doses elevadas, destacando-se as alterações no metabolismo da glicose, retenção de líquidos, osteoporose, ganho de peso, fácies arredondada, hipertensão arterial e necrose asséptica da cabeça do fêmur (BARNES, 2006).

Os anticolinérgicos inalados podem ser usados nas exacerbações da asma, associados ao beta-2 agonista de curta duração ou em sua substituição, no caso de reações adversas não suportadas pelo paciente. Estas substâncias não são capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica, evitando os efeitos alucinógenos indesejáveis e não são absorvidos no trato gastrointestinal, devendo ser administrados por via inalatória (WESS, EGLIN, GAUTAM, 2007). As reações adversas são secures da mucosa oral, glaucoma e retenção urinária. O brometo de ipratrópio e o brometo de tiotrópio são os principais representantes deste grupo (McDONALD, BARA, 2003).

Outras opções terapêuticas são o heliox, mistura de gases com menor densidade que o oxigênio isolado, permitindo uma menor resistência a seu fluxo nas vias aéreas. Tem sido estudado como uma alternativa para postergar a exaustão respiratória, enquanto se administra o tratamento broncodilatador pleno na asma aguda grave (RODRIGO *et al.*, 2003). O sulfato de magnésio diminui as taxas de internação e melhora a função pulmonar em pacientes com asma grave, podendo ser considerado o seu uso na asma aguda refratária às

medidas terapêuticas convencionais, na tentativa de evitar a insuficiência respiratória e a consequente intubação e ventilação mecânica (SILVERMAN *et al.*, 2002).

As perspectivas terapêuticas para asma são cada vez maiores, na tentativa de descobrir medicamentos eficazes com menos efeitos adversos. Estão sendo estudados inibidores de fator de necrose tumoral (infiximabe, adalimumabe, etanercepte) no tratamento adicional de pacientes com asma grave (BERRY, HARGADON, SHELLEY, 2006). Inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (roflumilaste) vem sendo avaliado quanto sua ação antiinflamatória na asma, inibindo a degradação do monofosfato cíclico de adenosina (BOUSQUET *et al.*, 2006). Anticorpos humanizados anti-IL4 e anti-IL5 (mepolizumabe) têm sido estudados, respectivamente, nas reações mediadas por IgE e quanto a depleção de eosinófilos dos tecidos; porém todas essas possibilidades terapêuticas necessitam de mais estudos clínicos, para confirmar se melhoram ou não o desfecho da asma (STEINKE, 2004; KAY, KLION, 2004).

Existe descrição na literatura da termoplastia brônquica, procedimento endoscópico que, através da geração e transmissão de calor por radiofrequência, reduz a massa muscular das vias aéreas em asmáticos com o intuito de reduzir o broncoespasmo mediado pela contratura da musculatura lisa (RUBIN, CARDOSO, 2008).

Estudos fitoquímicos com espécies vegetais utilizadas no tratamento da asma têm sido realizados com o objetivo de encontrar novas substâncias terapêuticas, que possam servir como fármacos ou, então, como protótipos para novos medicamentos e que tenham menos efeitos adversos em relação aos tratamentos atuais. A espécie *Cissampelos sympodialis* (Menispermaceae) é utilizada largamente na medicina popular e indígena para o tratamento de distúrbios inflamatórios, incluindo a asma. Estudos comprovaram que a planta é capaz de inibir tanto o influxo de eosinófilos quanto a produção de leucotrienos cisteínicos desencadeados pelo processo alérgico da

asma, o que o torna um promissor agente terapêutico antiasmático (BEZERRA SANTOS *et al.*, 2006; COSTA *et al.*, 2008). A planta “espinho de cigano” (*Acanthospermum hispidum* DC) é usada no nordeste brasileiro como medicamento popular para asma, sendo comercializada em centros de produtos naturais, apesar de estudos adicionais serem necessários para comprovar a segurança e eficácia deste extrato vegetal (ARAÚJO *et al.*, 2008). O “guaco” (*Mikania glomerata*) é uma espécie vegetal da família Asteraceae, empregada no tratamento de problemas respiratórios, devido a sua ação broncodilatadora (CASTRO *et al.*, 2005; CORRÊA, MELO, COSTA, 2008). A *Ananas comosus* L. (Bromeliaceae) é amplamente comercializada como fitoterápico para o tratamento coadjuvante das traqueobronquites. O extrato seco da *Hedera helix* L. (Araliaceae) está disponível como fitoterápico na indústria nacional e internacional, sendo indicado nas afecções broncopulmonares inflamatórias agudas e crônicas com hipersecreção e broncoespasmo associados. Estudos sugerem que este fitoterápico melhora a função respiratória em pacientes com asma (HOFMANN, HECKER, VOLP, 2003). Estudos randomizados duplo-cego, placebo-controlado são necessários para a ratificação das indicações destas plantas medicinais, fomentando as publicações científicas que ainda são escassas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a literatura revisada, os estudos pré-clínicos com as folhas de *C. sympodialis* viabilizam ensaios clínicos que possam comprovar, inicialmente a segurança e, posteriormente, a eficácia do *C. sympodialis* em seres humanos, tornando provável a liberação do seu registro como um fitomedicamento pela ANVISA - RDC 48/04 e possibilitando uma ampliação do arsenal terapêutico de pacientes portadores de patologias crônicas, como a asma, que cursam com broncoespasmo e inflamação.

REFERÊNCIAS

1. ABRAMSON M, PUY R, WEINER J. Immunotherapy in asthma: an update systematic review. *Allergy*, 54:1022-1041, 1999.
2. AGRAMF, FRANÇA PF, BARBOSA-FILHO JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 17(3):114-140, 2007.
3. ALEXANDRE-MOREIRA MS, DE LIMA CGF, TRINDADE MN, FARIANETO HC; PIUVEZAM MR, PEÇANHA LMT. *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) leaf extract induces interleukin-10-dependent inhibition of *Trypanosoma cruzi* killing by macrophages. *Bras. J. Med. Biol. Res.*, 36(2):199-205, 2003.
4. ALMEIDA RN, NAVARRO DS, ASSIS TS, MEDEIROS IA. Antidepressant effect of an ethanolic extract of leaves of *Cissampelos sympodialis* in rats and mice. *J. Ethnopharmacol.*, 63:247-252, 1998.
5. ALMEIDA RN, DINIZ MFFM, QUINTANS-JUNIOR LJ, NAVARRO DS, FALCÃO AC, DUARTE JC, BARBOSA-FILHO JM. Anorectic and behavioural effects of *C. sympodialis* treatment in female and male rats. *Phytother. Res.*, 19(2):121-124, 2005.
6. AMARAL SM, DINIZ MFF, MEDEIROS IA, SANTOS HB. Ensaios toxicológicos clínicos com as folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl (do ponto de vista médico). X ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPB, João Pessoa, Resumos 2 Ciências da vida. João Pessoa / PB, 7:100, 2002.
7. ARAÚJO EL, RANDAU KP, SENA-FILHO JG, PIMENTEL RMM, XAVIER HS. *Acanthospermum hispidum* DC (Asteraceae): perspectives for a phytoterapeutic product. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 18:777-784, 2008.
8. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA- ASBAI. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.*, 29(5):225-234, 2006.
9. BARBOSA-FILHO JM. Contribuição à farmacologia de *Menispermaceae jussieu*. Tese para concurso de professor titular – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 1996.
10. BARBOSA-FILHO JM, AGRAMF, THOMAS G. Botanical, chemical and pharmacological investigation on *C. sympodialis* from Paraíba (Brazil). *Ciência e Cultura*, 49(5/6):386-394, 1997.
11. BARNES N, THOMAS M, PRICE D, TATE H. The national montelukast survey. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 115:47-54, 2005.
12. BARNES PJ. Drugs for asthma. *Brit. J. Pharmacol.*, 147:297-303, 2006.
13. BARNES PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 8:183-192, 2008.
14. BATEMAN ED, HURD SS, BARNES PJ, BOUSQUET J, DRAZEN JM, FITZGERALD M. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.*, 31(1):143-178, 2008.
15. BERRY MA, HARGADON B, SHELLEY M. et al. Evidence of a role for TNF-alpha in refractory asthma. *N. Engl. J. Med.*, 354:697-708, 2006.
16. BEZERRA-SANTOS CR, VIEIRA-DE-ABREU A, BARBOSA-FILHO JM, BANDEIRA MELO C, PIUVEZAM MR, BOZZA PT. Anti-allergic properties of *C. sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine. *Int. Immunopharmacol.*, 6:1152-1160, 2006.
17. BOUSQUET J, AUBIER M, SASTRE J, IZQUIERDO JL. et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy.*, 61:72-78, 2006.
18. BOUSQUET J, CHANEZ P, LACOSTE JY, BARNEON G, GHAVANIAN N, ENANDER I. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 323:1033-1039, 1990.
19. BUSSE WW, LEMANSKE RF. Asthma. *N. Engl. J. Med.*, 344: 350-362, 2001.
20. CALAMITA Z, SACONATO H, PELÁ AB, ATALLAH AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy.*, 61:1162-1172, 2006.
21. CASTRO EM, PINTO JEBP, MELO HC, SOARES AM, ALVARENGA AA, LIMA JÚNIOR EC. Aspectos anatômicos e fisiológicos de plantas de guaco submetidas a fotoperíodos. *Horticultura Brasileira*, 23(3):846-850, 2005.
22. CATES CJ, CRILLY JA, ROWE BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma, 2006. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/reviews>>. Acesso em: 10 nov.2009.
23. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 196 / 96 – Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos de 10 de outubro de 1996. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília / DF. Disponível em:< http://www.unip.br/servicos/aluno/suporte/ceppe/.../manual_pesquisa.doc>. Acesso em: 10 nov. 2009.
24. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 251/97 - Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos para a Área Temática de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos de 07 de agosto de 1997. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília / DF. Disponível em:< <http://www.ipub.ufrj.br/documentos/Reso251-97.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2009.
25. CORRÊA MFP, MELO GO, COSTA SS. Substâncias de origem vegetal potencialmente úteis na terapia da Asma. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 18: 785-797, 2008.
26. CORRÊA MP. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. 1984. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, IBDF / RJ.
27. COSTA HF, BEZERRA-SANTOS CR, BARBOSA FILHO JM, MARTINS MA, PIUVEZAM MR. Warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, decreases immediate allergic and thermal hyperalgesic reactions in sensitized animals. *Int. Immunopharmacol.*, 8:519-525, 2008.
28. CURRIE GP, LEE DK, SRIVASTAVA P. Long-acting bronchodilatador or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Chest.*, 128: 2954-2962, 2005.

29. FIKS IN, SANTOS LCA, ANTUNES T, GONÇALVES RC, CARVALHO CRR. Frequência de sintomas de asma e de redução da função pulmonar entre crianças e adolescentes nadadores amadores. *J. Bras. Pneumol.*, 35(3), 2009.
30. FREITAS MR, ALENCAR JR, CUNHA EVL, BARBOSA-FILHO JM, GRAY A. Milonina, "novel 8,14-dihidromorphinadienone alkaloid from the leaves of *C. sympodialis* Eichl". *Phytochemistry.*, 40:1553-1555, 1995.
31. FREITAS MR, LEMOS VS, QUEIROGACE, THOMAS G, MEDEIROS IA, CORTES SE. Mechanisms of the contractile effect of the hydroalcoholic extract of *Cissampelo sympodialis* Eichl. in rat aorta. *Phytomedicine.*, 7(1):63-67, 2000.
32. GAMBARRA FF, MEDEIROS IA, TOSCANO MGA, AMARAL SM, ARRUDA IG, DINIZ MFFM. Ensaios toxicológicos clínicos com as folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl (do ponto de vista farmacêutico). In: X ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPB, João Pessoa, Resumos 2 – Ciências da vida. João Pessoa / PB, 7(4):100, 2002.
33. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA- GINA (homepage on the internet). Bethesda: NHLBI/WHO, 2006. Disponível em: < <http://www.ginasthma.com> >. Acesso em : 2 jan. 2010.
34. HOFMANN D, HECKER M, VÖLPA. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma- a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine.*, 10:213-220, 2003.
35. HOLTGATE ST, DJUKANOVIC R, CASALE T, BOUSQUET J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic disease: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy.*, 35:408-416, 2005.
36. KAY AB, KLION A. Anti-interleukin 5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy. Clin. N. Am.*, 24:599-614, 2004.
37. KUMAR, RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvement in therapy? *Pharmacol. Ther.*, 91: 93-104, 2001.
38. MALONE R, LaFORCE C, NIMMAGADDA CF, SCHOAF L, HOUSE K. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, 95: 66-71, 2005.
39. MEDEIROS IA, PIRES SLS, ALMEIDA RN. Cardiovascular effects of an aqueous fraction of the ethanolic extract of the leaves of *C. sympodialis* Eichl in the rat. *Phytomedicine.*, 5(2):97-102, 1998.
40. McDONALD NJ, BARA AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. Disponível em: <[http:// www.cochrane.org/reviews](http://www.cochrane.org/reviews)>. Acesso em: 15 nov. 2009.
41. MUTCH E, NAVE R, McCRACKEN N, ZECH K, WILLIAMS FM. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem. Pharmacol.*, 73:1657-1664, 2007.
42. NAVARRO DS, QUINTANS JÚNIOR LJ, ALMEIDA RN. Efeitos comportamentais da planta *Cissampelos sympodialis* em ratos submetidos a tratamento crônico. In: VI ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPB, João Pessoa, Resumos 2 – Ciências da vida. João Pessoa / PB:321,1998.
43. NELSON HS, WEISS ST, BLEECKER ER, YANCEY SW, DORINSKY PM. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.*, 129:15-26, 2006.
44. OPPENHEIMER J, NELSON HS. Skin testing. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, 96:6-12, 2006.
45. PIUVEZAM MR, PEÇANHALMT, ALEXANDER J, THOMAS G. *Cissampelos sympodialis* Eichl. leaf extract increases the production of IL-10 by concanavalin-A-treated BALB/c spleen cells. *J. Ethnopharmacol.*, 67: 93-101, 1999.
46. PORSOLT RD, ANTIN G, BLAVET N, JALFRE M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.*, 47: 379-391, 1978.
47. RODRIGO GJ, RODRIGO C, POLLACK CV, ROWE B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest.*, 123:891-896, 2003.
48. RUBIN AS, CARDOSO PFG. Termoplastia brônquica: relato do primeiro tratamento endoscópico de asma na América Latina. *J. Bras. Pneumol.*, 34(1), 2008.
49. SACCOMANO NA, VINICK FJ, KOE BK. Calcium-independent phosphodiesterase inhibitors as putative antidepressants (3-bicycloalkoxy - 4 - methoxyphenyl -2- imidazolinones. *J. Med. Chem.*, 34:291-298, 1991.
50. SARTORELLI CF, REHDER J, CONDINO NETO A, VILELA MMS. Avaliação da inflamação com base na liberação de radicais oxidantes por granulócitos na asma crônica não-controlada. *J. Pediatr.*, 85(2), 2009.
51. SOUZA MST, FERREIRA DA, ALMEIDA RN, CARVALHO LC, DINIZ, MFFM. Ensaios toxicológicos clínicos com as folhas de *C. sympodialis*. Avaliação sobre o reflexo Hoffmann. In: VIII ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPB, João Pessoa. Resumos – Ciências da Vida, 7(2), 2000.
52. STEINKE JW. Anti-interleukin 4 therapy. *Immunol. Allergy. Clin. N. Am.*, 24:599-614, 2004.
53. SUGIURA H, ICHINOSE M. Oxidative and nitrate stress in bronchial asthma. *Antioxid. Redox. Signal.*, 10:785-797, 2008.
54. TASCH MJ, UIJEN JH, BERNSEN RM, JONGSTE JC, VAN DER WOUDE JC. Inhaled disodium cromoglycate as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax.*, 55: 913-920, 2000.
55. THOMAS G, ARAÚJO CC, AGRA MF, DINIZ MFFM, BACHELET G, VARGAFTIG BB. Preliminary studies on the hydroalcoholic extract of the root of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in guinea-pig tracheal strips and bronchoalveolar leucocytes. *Phytother. Res.*, 9:473-477, 1995.
56. THOMAS G, BURNS FS, PYNE NJ. Characterisation on an extract from leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. on the spontaneous tone of isolated trachea, cyclic nucleotide phosphodiesterase activity and intracellular c-AMP. *Phytother. Res.*, 11: 496-499, 1997.
57. WANNMACHER L. Tratamento medicamentoso da asma em crianças. Uso racional de medicamentos: temas selecionados ISSN 1810-0791, 3(9), 2006.
58. WESS J, EGLEEN RM, GAUTAM D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 6:721-733, 2007.

59. XAVIER FE, PIRES SLS, MEDEIROS IA. Mecanismos envolvidos no efeito hipertensor da fase aquosa do extrato etanólico das folhas de *C. sympodialis* Eichl. em ratos. In: VI ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPB, João Pessoa, Resumos 2 – Ciências da vida. João Pessoa / PB, 13(4):318,1998.
60. ZARKOVIC JP, MARENK M, VALOVIRTA E, KUUSELA AL et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12 years old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr. Pulmonol.*,29:424-429, 2000.
61. ZIMMERMAN B, D'URZO A, BERUBE D. Efficacy and safety of formoterol turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.*, 37:122-127, 2004.

CORRESPONDÊNCIA

Liane Franco Barros Manguiera
R. Profª. Maria Sales, 684, Apto 1002, Tambaú
João Pessoa - Paraíba. Brasil
CEP:58039-130

E-mail

liane.franco@terra.com.br