

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

Fabiana Briato Rasia

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO USO DE INFUSÕES DE INFLORESCÊNCIAS DE  
*ACHYROCLINE SATUREIODES* POR PACIENTES COM INFECÇÕES  
RESPIRATÓRIAS COM SUSPEITA DE COVID-19 EM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO ABERTO**

Porto Alegre

2022

Fabiana Briato Rasia

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO USO DE INFUSÕES DE INFLORESCÊNCIAS DE  
*ACHYROCLINE SATUREIODES* POR PACIENTES COM INFECÇÕES  
RESPIRATÓRIAS COM SUSPEITA DE COVID-19 EM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO ABERTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lazzaron Lamers

Coorientadora: Profa. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira.

Porto Alegre

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Briato Rasia, Fabiana

Avaliação da adesão ao uso de infusões de inflorescências de *Achyrocline satureioides* por pacientes com infecções respiratórias com suspeita de COVID-19 em ensaio clínico randomizado aberto / Fabiana Briato Rasia. -- 2022.

79 f.

Orientador: Marcelo Lazon Lamers.

Coorientador: Ionara Rodrigues Siqueira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. 2. Plantas medicinais. 3. Adesão. 4. Ensaio Clínico Randomizado aberto. I. Lazon Lamers, Marcelo, orient. II. Rodrigues Siqueira, Ionara, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Fabiana Briato Rasia

**Avaliação da adesão ao uso de infusões de inflorescências de *Achyrocline satureioides* por pacientes com infecções respiratórias com suspeita de COVID-19 em ensaio clínico randomizado aberto**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Adriane Ribeiro Rosa

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica

---

Prof. Dr. Bruno Dutra Arbo

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia

---

Prof. Dr. Francisco Montagner

Membro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Odontologia

---

Prof. Dr. Marcelo Iazaron Lamers

Membro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Odontologia (orientador)

---

Profa. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira - Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:  
Farmacologia e Terapêutica (coorientadora)

Avaliação da adesão ao uso de infusões de inflorescências de *Achyrocline satureioides* por  
pacientes com infecções respiratórias com suspeita de COVID-19 em ensaio clínico  
randomizado aberto

Assessment of adherence to the use of infusion of *Achyrocline satureioides* inflorescences by  
patients with respiratory infections with suspected COVID-19 in an open-label randomized  
clinical trial

Fabiana Briato Rasia<sup>1</sup> UFRGS (fabianarasia@hotmail.com), Ionara Rodrigues Siqueira<sup>2</sup>  
UFRGS(ionara@ufrgs.br), Marcelo Lazon Lamers<sup>3</sup> (marcelo.lamers@ufrgs.br)

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o professor Dr. Marcelo Lazon Lamers e a minha coorientadora professora Dra. Ionara Rodrigues Siqueira, meu sincero agradecimento pela paciência, pela confiança, pelos ensinamentos e pelo acolhimento em seus grupos de pesquisa. Cheguei para fazer mestrado após 23 anos da graduação em Farmácia, desacostumada a ler artigos científicos que na época eram buscados nas bibliotecas e agora é tudo pela internet. Neste período vieram dificuldades em relação ao tempo e a distância, as limitações com as novas tecnologias, com a nova rotina de estudos associada a 40h de trabalho semanal, problemas de saúde e a pandemia de COVID-19! Mas hoje estou aqui feliz, extremamente agradecida pela oportunidade e espero ter atendido suas expectativas.

Agradeço as (os) meus colegas do grupo de pesquisa do professor Dr. Marcelo, sempre dispostos a me ajudar (Bibiana, Igor, Julia, Luiza Brand, Luiza Menti, Leonardo Diehl, Paloma, Sérgio, a professora Dra. Lisiane Bernadi e em especial ao colega Leonardo Bitencourt), vocês foram pessoas de generosidade ímpar compartilhando seu conhecimento comigo e com todo o grupo. Eu agradeço por todos os ensinamentos recebidos, toda ajuda e acolhimento no grupo do “Lamoc”, eu tenho orgulho de ter convivido “virtualmente” com vocês.

Agradeço às minhas colegas do grupo de pesquisa da professora Dra. Ionara (Lolita, Chris Krebs, Catherina, Laura, Monique, Luana, Caroline Dani, Cledir, Fernando, Andressa, Arthur e em especial a colega Silvia que me incentivou a continuar, tua ajuda foi muito importante), todas(os) vocês foram muito importantes na minha trajetória, foram pessoas de generosidade ímpar compartilhando seu conhecimento comigo e com todo o grupo, eu agradeço por todos os ensinamentos recebidos, toda ajuda, acolhimento e pelos vários bons momentos que compartilhamos pessoalmente e virtualmente, pelos cafés, pelos almoços no “Bendita Esquina”, pelos treinamentos dos lindos “ratinhos”, pelos dias de eutanásia no CREAL da UFRGS, pelos seminários e muito mais, foi uma honra conhecer vocês, tenho orgulho de ter convivido com todas e todos.

Ao meu tio professor Dr. Jose Miguel Rasia da UFPR pelo incentivo, apoio, ajuda, paciência de me ensinar como se eu fosse sua aluna, você foi muito importante me ensinou a pensar e valorizar minha caminhada e não me deixou desistir.

Agradeço a minha família pelo apoio e incentivo sempre, a minha mãe Eloá que ficou mais feliz do que eu quando eu falei que tinha sido aprovada pra fazer mestrado e me incentivou a ir em frente e eu te amo, ao meu pai Paulo Rasia que ficou todo orgulhoso de mim, ao meu Irmão Fernando Rasia o melhor irmão do mundo, homem inteligente, trabalhador incansável, um vencedor, e um excelente pai, a minha cunhada Dione enfermeira, doula e a melhor mãe do mundo aos meus dois amados sobrinhos Otávio e Joaquim, a minha irmã do coração a Larissa Briato que é um anjo na nossa família, alegre os dias dos meus pais em Coronel Bicaco/RS e este ano nos presenteou com uma princesa linda a Lis Helena, eu amo vocês, obrigada família!

Ao meu amor Glauco Davi Klein, meu companheiro de vida, pela paciência, apoio e incentivo, por todas as vezes que eu não pude ajudar com as atividades domésticas, por todos os almoços e jantas que você fez para mim, meu amor eu te agradeço muito, sem teu apoio, compreensão e parceria eu não teria conseguido, eu aceito a chave da cozinha de volta, te amo!

A minha sogra Lia Dirce Klein mãe dedicada, excelente pintora de telas a óleo e aquarelas, incansável em busca de conhecimento, ao meu sogro Paulo Oscar Klein colecionador

e pai dedicado, a minha cunhada Claudia Klein e ao meu Cunhado Leandro Klein, excelentes profissionais e a toda nossa família, que me apoiaram, incentivaram e entenderam a minha ausência.

A querida família da minha amiga (mãe de coração) Nelcy Faiffer, seu esposo Eli Rodrigues Proensi e sua filha Bruna, pela acolhida, apoio e incentivo, eu adoro estar reunida com a família de vocês nos almoços de sábado, eu amo vocês.

Ao Município de Igrejinha especialmente à secretária de saúde na época Dra. Realda Simone do Amaral a melhor gestora de saúde pública que conheci e tive a oportunidade de trabalhar, conviver e aprender, você é maravilhosa, inteligente, justa com todos, correta, sempre em busca de inovação, eu me orgulho de ter trabalhado contigo e agradeço todo apoio e incentivo. Ao atual secretário de Saúde de Igrejinha, o Sr. Vinício Jair Wallauer por ter me permitido continuar, eu te desejo saúde, sabedoria e sucesso na sua gestão, conte comigo para dar continuidade à excelente saúde pública que temos em Igrejinha.

A querida, linda, maravilhosa, inteligente, forte, incrível entre outros adjetivos gestora da Farmácia Municipal Isabel Cristina Fortuna, pelo apoio e incentivo, com você Bel nosso trabalho rende mais e fica mais leve te admiro muito.

A minha colega farmacêutica Dra. Rebeca de Vargas Antunes Schunck, que me inseriu no mundo acadêmico (mestrado) e me ajudou muito neste período.

Ao querido amigo incentivador e grande entusiasta do uso de plantas medicinais, o Sr. Telmo Tiago da Silva.

A toda a equipe de colegas da farmácia municipal de Igrejinha, vocês foram fundamentais para eu conseguir vencer essa etapa, por todo apoio, incentivo, pela dedicação e carinho que todos têm pela farmácia municipal que eu amo tanto, agradeço a compreensão de todas e todos nos momentos que precisei estar ausente. Eu amo meu trabalho, a farmácia municipal, e essa equipe maravilhosa na minha vida profissional e pessoal, sou grata por ter todos sempre a postos para ajudar no que for preciso e moram no meu coração!

Muito obrigada as minhas amigas Bia, Carla, Pati e Luci por todas as jantãs de sábado, todas as cervejinhas no “Bar do Valdir” e a minha amiga Jane Barth que nunca deixou de me convidar para sair mesmo depois de tantas vezes que eu não pude ir!

A minha colega Joice, farmacêutica do HCPA, parceira em várias disciplinas e pela ajuda, apoio e incentivo.

Ao Núcleo de Apoio ao Estudante da UFRGS (NAE) por todo o apoio recebido, neste período me beneficieei em vários projetos como o grupo de Estudo eficiente, os serviços do laboratório de estatística com a equipe do professor Dr. Marcio Valk, ao serviço de planejamento de carreira com a estagiária maravilhosa Raquel Bertoletti.

Agradeço ao PPG Farmacologia e Terapêutica pela oportunidade ter sido aluna e por todos os conhecimentos compartilhados e transmitidos.

## RESUMO

*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, popularmente conhecida como “marcela” ou “macela” é amplamente utilizada na medicina popular pelas propriedades digestiva, eupéptica, antidiarreica, anti séptica, anti-inflamatória, para problemas respiratórios e infecções virais. No final de 2019 um novo surto de infecção respiratória aguda grave foi identificado na cidade de Wuhan, na China, espalhando-se rapidamente pelo mundo devido a fácil transmissibilidade, os sintomas podem variar de leves, moderados a graves e incluem febre, tosse, mialgia ou fadiga e, entre outros. Nos casos graves, os pacientes podem apresentar pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, manifestações cardiovasculares, falência renal e de outros órgãos e evoluir para óbito. O vírus causador foi denominado SARS-CoV-2 e a doença *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Nossos objetivos nesta dissertação são avaliar o perfil dos participantes do ensaio clínico aberto randomizado com infusão de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC e determinar fatores que impactaram na adesão ao estudo. Os participantes do ECR foram recrutados na Unidade Municipal de Triagem (UMT) de Infecções Respiratórias e Suspeita de COVID-19 do município de Igrejinha/RS. Foi realizada a primeira coleta de saliva, “swab” orofaríngeo e sangue, os participantes receberam a intervenção (tomar o respectivo chá duas vezes ao dia por 14 dias) conforme uma lista de randomização. Foram considerados os participantes que aderiram ao ECR aqueles que retornaram para a segunda coleta (recoleta). Foram incluídos 125 pacientes com sintomas de infecção respiratória e suspeita de COVID-19 e, conforme a randomização, 67 pacientes (53,6%) foram incluídos no grupo controle e receberam frutos os secos de maçã (*Malus domestica* Bork), enquanto 58 pacientes (46,4%), fizeram parte do grupo experimental e receberam as inflorescências de “marcela” ou “macela” (*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC). Após o resultado do teste de RT-PCR para detecção de SARS-CoV-2, 33 pacientes (26,4%) foram alocados em grupo RT-PCR positivo e 92 pacientes (73,6%) no grupo negativo para COVID-19. Foram consideradas diferentes variáveis, idade, sexo, etnia, nível de instrução, renda familiar, tabagismo, comorbidade, alergias e uso de medicamentos contínuos em função da adesão ao ECR. Na análise estatística encontramos diferenças estatisticamente significativas na variável idade ( $P=0,0013$ ) e a adesão foi maior pelos participantes mais velhos, na variável comorbidades ( $P=0,0107$ ) em que a adesão foi maior pelos pacientes com alguma comorbidade e, na variável uso de medicamentos contínuos ( $P=0,0492$ ) que a adesão foi maior pelos pacientes que fazem uso de medicamentos contínuos e, podemos inferir que essas variáveis tendem a ser preditoras de adesão ao ECR.

Palavras-chave: *Achyrocline satureioides* Lam. DC; infecção respiratória; COVID-19; adesão; Ensaio Clínico Randomizado.

## ABSTRACT

*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, popularly known as “marcela” or “macela” is widely used in folk medicine for its digestive, eupeptic, antidiarrheal, antiseptic, anti-inflammatory properties, for respiratory problems and viral infections. In late 2019 a new outbreak of severe acute respiratory infection was identified in the city of Wuhan, China, spreading rapidly around the world due to easy transmissibility, symptoms can range from mild, moderate to severe and include fever, cough, myalgia or fatigue and, among others. In severe cases, patients may present with pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), septic shock, cardiovascular manifestations, renal and other organ failure and progress to death. The causative virus was named SARS-CoV-2 and the disease Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Our objectives in this dissertation are to evaluate the profile of the participants of the open-label randomized clinical trial with infusion of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC inflorescences and to determine factors that impacted adherence to the study. The RCT participants were recruited at the Municipal Triage Unit (UMT) for Respiratory Infections and Suspected COVID-19 in the municipality of Igrejinha/RS. The first collection of saliva, oropharyngeal swab and blood was performed, the participants received the intervention (drink the respective tea twice a day for 14 days) according to a randomization list. Participants who adhered to the RCT were considered those who returned for the second collection (recollection). 125 patients with symptoms of respiratory infection and suspected COVID-19 were included and, according to randomization, 67 patients (53.6%) were included in the control group and received apple nuts (*Malus domestica* Bork), while 58 patients (46.4%) were part of the experimental group and received the inflorescences of “marcela” or “macela” (*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC). After the RT-PCR test result for SARS-CoV-2 detection, 33 patients (26.4%) were allocated to the RT-PCR positive group and 92 patients (73.6%) to COVID-19 negative group. Different variables were considered, age, sex, ethnicity, education level, family income, smoking, comorbidity, allergies and use of continuous medication as a function of adherence to the RCT. In the statistical analysis, we found statistically significant differences in the age variable ( $P=0.0013$ ) and adherence was higher by the older participants, in the comorbidities variable ( $P=0.0107$ ) in which adherence was greater by patients with some comorbidity and, in the variable use of continuous medication ( $P=0.0492$ ) that adherence was higher by patients who use continuous medication, and we can infer that these variables tend to be predictors of adherence to the RCT.

**Keywords:** *Achyrocline satureioides* Lam. DC; *Malus domestica* Borkh; respiratory infection; COVID-19; accession; Randomized Clinical Trial.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação da estrutura do vírus SARS- COV-2 .....	16
Figura 2 - Categoria de gravidade da COVID-19 .....	17
Figura 3 - Planta <i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC. (Marcela) .....	22
Figura 4 - Compostos fenólicos da <i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC .....	24
Figura 5 - Fluxograma do ensaio clínico .....	38
Figura 6 - Descritivas de idade dos voluntários do ECR.....	39
Figura 7 - Resultados da associação de variáveis.....	51

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Propriedades biológicas da <i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC .....	25
Tabela 2 - Características sociodemográficas, de saúde e tabagismo .....	37
Tabela 3 - Motivos de não adesão ao ECR.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

% - Porcentagem

°C – Graus Celsius

µg/mL – Microgramas por mililitro

3 O MQ - 3-*O*-metilquercetina

AB - Atenção Básica

ACB- Achyrobichalcone

ANOVA - Análise de Variância

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEME - Central de Medicamentos

COVID-19 - *Coronavirus disease* 2019

CoVs - Coronavírus

COX - Enzima Cicloxigenase

DC - Doenças Crônicas

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

EC - Ensaio clínico

ECR - Ensaio clínico randomizados

FDA - Food and Drug Administration

GDG - Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes Internacional

IMC - Índice de Massa Corporal

LUT - Luteolina

MERS - Síndrome Respiratória do Oriente Médio

mg –Miligrama

mL – Mililitro

MT&C - Medicina Tradicional e Complementar

MTC - Medicina Tradicional Chinesa

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-americana de Saúde

PICS - Práticas Integrativas e Complementares

PNI - Plano Nacional de Imunizações

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

QCT - Quercetina

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais Básicos de Igrejinha

REPLAME - Relação Estadual de Plantas Medicinais de interesse do SUS no RS

RS - Rio Grande do Sul

RT-PCR - Teste de Reação em Cadeia de Polimerase

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SES/RS - Secretaria Estadual de Saúde do RS

Sistema Gmus - Sistema de Gestão da Atenção Básica de Igrejinha/RS

SUS - Sistema Único de Saúde

UMT - Unidade de Monitoramento e Triagem de Síndromes Respiratórias e Suspeita de COVID-19

WEEV - Vírus da Encefalite Equina Ocidental

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
2.1 SARS-COV-2 .....	15
2.2 <i>CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)</i> .....	16
2.3 A COVID-19 NO MUNDO, NO BRASIL, NO RIO GRANDE DO SUL E EM IGREJINHA .....	18
2.4 PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19 .....	18
2.5 TRATAMENTO PARA COVID-19 .....	19
2.6 MEDICINA TRADICIONAL E COMPLEMENTAR – MT&C .....	20
2.8 <i>ACHYROCLINE SATUREIODES (LAM.) DC (MARCELA)</i> .....	22
2.9 <i>ACHYROCLINE SATUREIODES: USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS</i> .....	24
2.10 <i>ACHYROCLINE SATUREIODES: POTENCIAL ANTIVIRAL</i> .....	26
2.11 ADESÃO AO TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS E ADESÃO EM ECR DE MEDICAMENTOS .....	27
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1 Objetivo GERAL .....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
4.1 MATÉRIA-PRIMA VEGETAL .....	31
4.1.1 Inflorescências de <i>Achyrocline satureioides (Lam.) DC</i> e Frutos desidratados de <i>Malus domestica Bork.</i> .....	31
4.2 DESENHO EXPERIMENTAL .....	32
4.2.1 Participantes .....	32
4.2.2 Desenho do ensaio clínico .....	32
4.2.3 Randomização .....	33
4.2.4 Exame de RT-PCR dos participantes .....	33
4.2.5 Intervenção .....	34
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	34
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
5.1.1 Idade .....	38
5.1.2 Sexo .....	40

<b>5.1.3 Etnia.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1.4 Nível de Instrução.....</b>	<b>42</b>
<b>5.1.5 Renda Familiar .....</b>	<b>44</b>
<b>5.1.6 Tabagismo .....</b>	<b>45</b>
<b>5.1.7 Comorbidades .....</b>	<b>46</b>
<b>5.1.8 Alergias.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1.9 Uso de Medicamentos Contínuos .....</b>	<b>48</b>
<b>5.2 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....</b>	<b>50</b>
<b>5.3 MOTIVOS DE ABANDONO AO ENSAIO CLÍNICO.....</b>	<b>51</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>7 Conclusões.....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO B – QUESTIONÁRIOS 1 E 2.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO C – INFOGRÁFICO PARA PARTICIPANTES .....</b>	<b>70</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, o mundo foi surpreendido com um novo surto de síndrome respiratória aguda grave, um tipo de pneumonia de etiologia desconhecida, cujos primeiros casos foram identificados em pacientes ligados ao mercado de peixes e aves na cidade de Wuhan, na China. O vírus causador foi denominado SARS-CoV-2, sendo um vírus da mesma família dos Coronavírus (CoVs) responsáveis por causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002 e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (DHAMA; KHAN; TIWARI; SIRCAR *et al.*, 2020).

O período de incubação da doença varia de 2 a 14 dias, e os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas leves, moderados ou graves. Na maioria dos casos, os primeiros sintomas surgem quatro a cinco dias após a exposição ao vírus e os pacientes podem apresentar febre, tosse, mialgia ou fadiga, diarreia, dificuldade respiratória, dor de garganta, anosmia e/ou ageusia, anorexia e náuseas, entre outros. Nos casos graves, as complicações mais comuns incluem pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, manifestações cardiovasculares, falência renal e de outros órgãos e eventual morte (OPAS, 2020; (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020); (CHUNG; THONE; KWON, 2021)).

A COVID-19 estabeleceu um cenário de crise sanitária internacional com implicações econômicas e sociais, tendo sido um grande desafio à busca por tratamentos e vacinas para conter o vírus. Frente a isso, numerosos ensaios clínicos vêm sendo realizados para descobrir tratamentos para a COVID-19 que sejam seguros, eficazes e acessíveis a todos.

A Medicina Tradicional e Complementar (MT&C) tem sua contribuição reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um importante recurso na atenção primária à saúde (APS) centrada no cuidado, prevenção, promoção, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos. No Brasil e no mundo, a população está recorrendo cada vez mais a tratamentos com produtos da MT&C em contribuição para os cuidados primários de saúde e as plantas medicinais podem ser ponto de partida para o desenvolvimento de novos medicamentos (BRASIL, 2006; FIGUEREDO *et al.*, 2013; WHO, 2018).

A infusão das inflorescências de “marcela” ou “macela” (*Achyrocline satureioides*) é amplamente utilizada na medicina popular pelas propriedades digestiva, eupéptica, antidiarreica, antisséptica, anti-inflamatória, antiespasmódicos, antidiabéticos, antiasmáticos, para problemas respiratórios e infecções virais. São atribuídas à *Achyrocline satureioides* Lam. DC propriedades farmacológicas, como antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais,

hipocolesterolêmica, imunomoduladora, antimicrobiana e antiviral comprovadas cientificamente (BARATA *et al* 2009; SABINI *et al*, 2012; SABINI *et al*, 2016; RETTA *et al*, 2012; MENDIETA *et al*, 2015).

Considerando que o uso de produtos da MT&C está em ascensão e que existem evidências contundentes de extratos de plantas medicinais com potenciais antivirais, nesta dissertação, serão apresentados os resultados parciais da análise demográfica dos participantes desta primeira etapa de coletas do ensaio clínico randomizado (ECR) aberto em relação a adesão ao ECR, realizado com infusão de inflorescências da planta medicinal *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC em pacientes com infecções respiratórias incluindo COVID-19.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

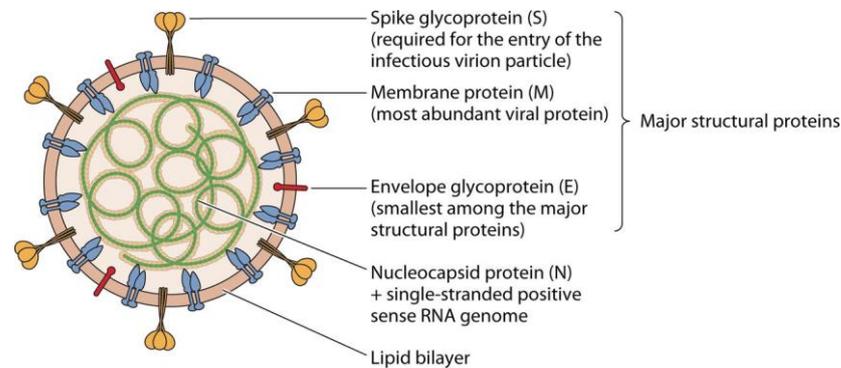
### 2.1 SARS-COV-2

O vírus SARS-CoV-2 (2019-nCoV) pertence ao reino *Riboviria*, a ordem *Nidovirales*, a Subordem *Cornidovirineae*, a família *Coronaviridae*, a subfamília *Orthocoronavirinae*, ao gênero *Betacoronavirus* e, subgênero *Sarbecovirus*. O SARS-CoV-2 é considerado um novo *Betacoronavirus*, um coronavírus tipo 2 geneticamente distinto dos CoVs anteriores associados aos surtos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (DHAMA; KHAN; TIWARI; SIRCAR *et al.*, 2020).

A transmissão do vírus SARS-CoV-2 é principalmente através de gotículas respiratórias, contato pessoal próximo, superfícies e ambientes contaminados. Globalmente importantes estratégias foram adotadas para tentar conter a disseminação do vírus, como manter a higiene das mãos, distanciamento social, uso de máscaras, uso de álcool em gel, entre outras (CHUNG; THONE; KWON, 2021); (MALLAH; GHORAB; AL-SALMI; ABDELLATIF *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 possui genoma de RNA não segmentado e fita simples, é um vírus circundado por um envelope contendo glicoproteínas estruturais e as principais são (figura 1): Spike (S), que permite a entrada das partículas infecciosas virais nas células hospedeiras; Membrana (M), que é a mais abundante e define a forma de envelope viral; Envelope (E), que é a menor das proteínas estruturais e, Nucleocapsídeo (N) que desempenha papel na formação de complexos com o genoma viral (DHAMA; KHAN; TIWARI; SIRCAR *et al.*, 2020); (ZHU; ZHOU; CAO; SHI, 2020); (CHAN; KOK; ZHU; CHU *et al.*, 2020).

Figura 1- Representação da estrutura do vírus SARS- COV-2



Fonte: Dhama *et al.*, 2020

## 2.2 CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Em 2019, a China foi o epicentro da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, a *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), uma pneumonia contagiosa específica e severa, considerada a segunda pandemia do século XXI. Inicialmente a confirmação da doença foi através do exame por RT-PCR para detecção do vírus SARS-CoV-2. Entretanto, achados característicos em tomografia de tórax como a presença de lesões múltiplas nos lobos pulmonares que aparecem como estruturas opacas de vidro fosco e, testes para a detecção de antígenos também são utilizados para diagnosticar esta doença (DHAMA; KHAN; TIWARI; SIRCAR *et al.*, 2020).

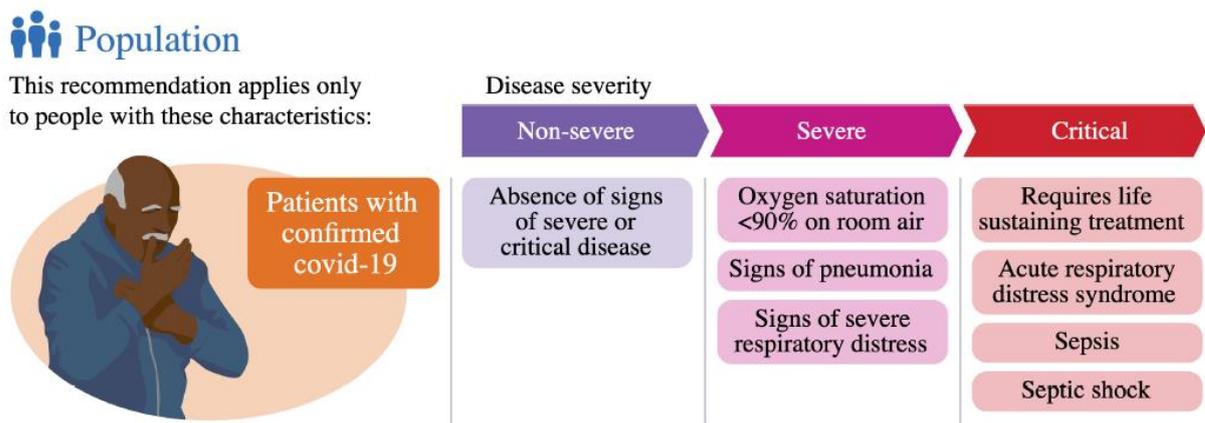
Na maioria dos casos, os primeiros sintomas surgem quatro a cinco dias após a exposição ao vírus e os pacientes podem apresentar febre, tosse, mialgia ou fadiga, diarreia, dificuldade respiratória, dor de garganta, anosmia e/ou ageusia, anorexia e náuseas, entre outros. Nos casos graves, as complicações mais comuns incluem pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, manifestações cardiovasculares, falência renal e de outros órgãos e eventual morte (OPAS, 2020; (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020); (CHUNG; THONE; KWON, 2021)).

A COVID-19 espalhou-se rapidamente pelo mundo e, devido ao alto potencial de disseminação do vírus, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou situação de emergência global em saúde em 31 de janeiro de 2020. Em 11 de fevereiro de 2020 a doença

foi denominada *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) e, em 11 de março de 2020, a OMS declarou situação de pandemia (DHAMA; KHAN; TIWARI; SIRCAR *et al.*, 2020).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) através do Grupo formal de Desenvolvimento de Diretrizes (GDG) inicialmente optou por usar as definições de gravidade da OMS para a COVID-19 com base em indicadores clínicos como COVID-19 crítico, COVID-19 grave e COVID-19 não grave. O infográfico (Figura 2) ilustra esses três grupos de gravidade da doença e as principais características a serem aplicadas na prática, porém, o limite de saturação de oxigênio de 90% como sinal de gravidade de COVID-19 deve ser interpretado pelos médicos com cautela, para cada paciente (OPAS, 2021).

Figura 2 - Categoria de gravidade da COVID-19



Fonte: (Therapeutics and COVID-19: living guideline: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.2. (Disponível em: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6290/section/102911>. Acesso em 20/08/2022).

Apesar da maioria dos indivíduos apresentarem manifestações leves, diversos fatores de risco são associados às manifestações graves e óbito pela COVID-19 como: idade acima de 60 anos, gravidez, Índice de Massa Corporal (IMC) alto, etnia não branca, tabagismo e, a presença de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) como diabetes, hipertensão, doença cardíaca, doença pulmonar crônica e câncer ((LIU; FANG; DENG; LIU *et al.*, 2020); (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020); (JIN *et al.*, 2020); (AGARWAL; ROCHWERG; LAMONTAGNE; SIEMIENIUK *et al.*, 2020)).

### **2.3 A COVID-19 NO MUNDO, NO BRASIL, NO RIO GRANDE DO SUL E EM IGREJINHA**

Segundo o boletim epidemiológico divulgado pela OMS em 05/08/2022 existiam 579.092.623 casos confirmados de COVID-19 no mundo, incluindo 6.407.556 óbitos pela doença. O Brasil possuía 33.924.061 de casos confirmados e 679.275 óbitos relacionados a COVID-19, sendo que no Rio Grande do Sul (RS) eram 2.663.094 casos confirmados e 40.542 óbitos pela doença e, em Igrejinha eram 7728 casos confirmados e 137 óbitos relacionados a COVID-19 (Disponível em: <https://covid19.who.int/>; <https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>. Acesso em: 06/08/2022).

O número de casos de COVID-19 aumentou rapidamente devido à fácil transmissibilidade do vírus e à falta de imunidade prévia. A COVID-19 apresenta elevado número total de casos confirmados e maior número absoluto de óbitos que nas infecções anteriores por SARS e MERS, porém, a COVID-19 apresenta menor taxa de letalidade em torno de 3% enquanto, na SARS a taxa de letalidade foi em torno de 10% e na MERS a taxa de letalidade foi em torno de 37% (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020).

### **2.4 PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19**

Na história da saúde pública mundial a vacinação é uma das medidas utilizadas para prevenção e controle de doenças e é geralmente bem-sucedida. A vacinação teve grande contribuição para a saúde humana e animal, especialmente no mundo em desenvolvimento (GREENWOOD, 2014). No caso da COVID-19, por conta do grande número de óbitos e o quase colapso no sistema de saúde de diversos países, a busca por um imunizante eficaz alcançou velocidade inédita. Dados científicos indicam que a vacinação é capaz de prevenir de forma primária a infecção pelo SARS-CoV-2 e reduzir a possibilidade de evolução para casos graves ou mortes pela doença (CHUNG; THONE; KWON, 2021).

A vacinação contra COVID-19 teve início no mundo em 08/12/2020 no Reino Unido. No Brasil, várias vacinas contra a COVID-19 tiveram o uso emergencial aprovados pela ANVISA, foram incorporadas ao SUS e a primeira vacina foi aplicada em São Paulo dia 17/01/2021. No Estado do Rio Grande do Sul (RS), a campanha de vacinação contra a COVID-19 iniciou dia 17/01/2021 e foi organizada em consonância com o Plano Nacional de

Imunizações (PNI). No município de Igrejinha a primeira vacina contra a COVID-19 foi aplicada em 19/01/2021 na enfermeira coordenadora responsável técnica pela Unidade Municipal de Triagem (UMT).

No mundo, até 02/08/2022, um total de 12.308.330.588 de doses de vacinas contra a COVID-19 já haviam sido administradas, sendo 4.845.535.590 pessoas totalmente vacinadas. No Brasil, até 24 de junho de 2022, já tinham sido administradas 462.896.940 doses de vacina contra a COVID-19 e 163.391.340 pessoas totalmente vacinadas. No RS, mais de 26.384.438 foram aplicadas e, em Igrejinha 72.970 doses aplicadas (Disponíveis em: <https://covid19.who.int/>; <https://vacina.saude.rs.gov.br/>. Acesso em: 06/08/2022).

## **2.5 TRATAMENTO PARA COVID-19**

No enfrentamento à pandemia de COVID-19, diversos estudos vêm sendo realizados para a descoberta de tratamento para a doença. Alguns estudos com o reposicionamento de medicamentos já comercializados para uso como antiviral são uma estratégia interessante em busca de tratamentos para a COVID-19, devido ao conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos já existentes, bem como dos efeitos adversos, posologia e interações medicamentosas já serem bem conhecidos.

Outros estudos com novos compostos e com plantas medicinais vêm sendo desenvolvidos, porém, atualmente ainda não existe tratamento medicamentoso específico para a COVID-19 acessível a todos e, governantes, profissionais de saúde e cientistas se esforçam para salvar vidas.

O tratamento atual para a COVID-19 varia de acordo com os sintomas e com a fase da doença e pode ser classificado como profilático ou precoce ou tardio (CONITE/MS 2022). Alguns medicamentos já têm aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e outras agências regulatórias de saúde mundiais para uso emergencial em determinados casos de COVID-19. Destacam-se o Remdesivir, Molnupiravir Sotrovimabe, Baricitinibe, Evusheld-(cilgavimabe+tixagevimabe) e Paxlovid (nirmatrelvir+ritonavir), porém esses medicamentos são de alto custo e não contemplam todas as fases da doença (Disponíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 06/08/2022).

No Brasil, dois medicamentos foram aprovados para incorporação ao SUS o Baricitinibe (Portaria nº 34, publicada no Diário Oficial da União nº 63, seção 1, página 331, em 1 de abril

de 2022) e, o Paxlovid (Portaria nº 44, publicada no Diário Oficial da União nº 85, seção 1, página 103, em 6 de maio de 2022), porém não contemplam todas as fases da doença e não são acessíveis à todos os usuários. Conforme o Decreto nº 7.646/2011, o SUS tem prazo de 180 (cento e oitenta) dias para garantir a disponibilização das novas tecnologias incorporadas e a efetivação de sua oferta à população brasileira. No site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é possível acompanhar o andamento das análises relativas à autorização de uso temporário e emergencial de vacinas e medicamentos para COVID-19 e também dos pedidos de registro definitivo pelo site. (Disponíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 06/08/2022).

A pandemia de COVID-19 ocorre em um contexto associado a altos impactos, sanitários, administrativos, econômicos e sociais, contribuindo para o colapso nas estruturas de saúde de muitos países. Os custos para a saúde pública vão além de gastos com medicamentos e internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A maioria dos pacientes que sobrevivem após manifestações graves da doença, fica com diversas sequelas físicas, emocionais e psicológicas, e requerem tratamentos onerosos e desgastantes, além de reabilitação física. Segundo a OPAS, a chamada síndrome de pós-cuidados intensivos refere-se a uma série de comprometimentos, incluindo descondição físico e comprometimento cognitivo e mental. A recuperação completa de sobreviventes da COVID-19 submetidos à sedação prolongada pode demorar até cinco (5) anos após a alta da UTI (OPAS 2021).

Os estudos com plantas medicinais, Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e uso de produtos da medicina tradicional e complementar (MT&C) estão em ascensão e, a busca por medicamentos a partir de plantas medicinais são uma esperança para descoberta de tratamento seguro, eficaz, acessível a todos e em tempo oportuno para o tratamento da COVID-19.

## **2.6 MEDICINA TRADICIONAL E COMPLEMENTAR – MT&C**

No final da década de 70, a OMS criou o programa de medicina tradicional e complementar (MT&C), incentivando os Estados-membros a formular políticas públicas na área, como um recurso de saúde importante, especialmente na prevenção e controle de doenças crônicas relacionadas ao estilo de vida. Em 2019, a OMS publicou o relatório da terceira pesquisa global sobre MT&C, demonstrando o progresso da MT&C nas últimas duas décadas, com publicações de leis e regulamentos sobre MT&C e medicamentos fitoterápicos. Este relatório demonstrou que 88% dos países membros da OMS (+ de 170 países) reconheceram

formalmente o uso de produtos da MT&C, sendo a acupuntura a prática mais relatada (113 países), seguida pela fitoterapia (110 países) (WHO,2020).

Num estudo comparando sistemas regulatórios de medicamentos tradicionais, Liang e colaboradores (2021) referem que mais de 80% da população mundial utilizam terapias da MT&C e, que essa tendência está aumentando, devidos às crescentes evidências do benefício desses produtos no manejo de doenças e inclusive com potencial na pandemia de COVID-19. Adicionalmente, os produtos da MT&C possuem implicações econômicas com estimativas de crescimento de 7% ao ano, cujo mercado global deverá atingir US\$5 trilhões até 2050 (LIANG; HU; LI; YAO *et al.*, 2021).

Atendendo às diretrizes da OMS, o Brasil iniciou estudos com plantas medicinais e produção de fitoterápicos na década de 80 pela extinta Central de Medicamentos (CEME)(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2006). Décadas depois foram aprovadas a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) através da portaria GM/MS nº 971/2006 e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) pelo Decreto nº 5.813/2006. Várias legislações surgiram para garantir o uso seguro e racional das plantas medicinais, para promover o uso sustentável da biodiversidade do país, para desenvolver a cadeia produtiva e a indústria nacional e para fomentar a pesquisa (Brasil, 2006). Frente a isso, estados e municípios criaram políticas locais para incorporação e implementação das Práticas Integrativas e Complementares (PICs) e da Fitoterapia no SUS, representando novas possibilidades de tratamento à disposição dos profissionais de saúde (Brasil, 2006; Figueredo *et al.* 2013).

No Brasil e no mundo a população está recorrendo cada vez mais a tratamentos com produtos da MT&C para os cuidados primários de saúde e as plantas medicinais podem ser o ponto de partida para o desenvolvimento de novos medicamentos. Mendieta e colaboradores (2015) concluíram que as pessoas fazem uso de plantas medicinais principalmente para cuidados relacionados ao sistema respiratório, em especial para o tratamento de gripes e resfriados e, referem que o saber popular vai ao encontro dos estudos científicos para as indicações, pois verificaram que 84,6% das plantas medicinais citadas pela população estão condizentes com a literatura (Brasil, 2006; Figueredo et al 2013; Mendieta et al 2015).

No município de Igrejinha, a adesão às diretrizes da OMS favoreceu a implantação e implementação da fitoterapia na Atenção Básica (AB), visto que o município já possuía farmácia de manipulação do SUS desde 1999, a única no Estado do RS atualmente. Com o apoio dos gestores e financiamento com recursos próprios, a fitoterapia no município é uma prática consolidada na AB e facilitou a implementação de outras Práticas Integrativas e

Complementares, como shiatsu, auriculoterapia e acupuntura. Em 2021, dos mais de 37.450 habitantes de Igrejinha, 18.643 usuários foram atendidos na farmácia básica municipal. Desses, 8.196 habitantes receberam medicamentos manipulados e foram manipuladas e dispensadas 991.457 cápsulas de fitoterápicos mediante prescrições médicas. O município possui Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e observa-se uma tendência de aumento de prescrição dos fitoterápicos constantes nesta listagem (Sistema Gmus – Igrejinha).

### **2.8 *ACHYROCLINE SATUREIODES* (LAM.) DC (MARCELA)**

A *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., pertence à Família Asteraceae, é conhecida popularmente como “Marcela” ou “Macela”, é uma planta herbácea de aproximadamente 1 m de altura, caule, ramos e folhas cobertos por pelos esbranquiçados, folhas lineares com largura de até 1,5 cm e 10 a 15 cm de comprimento, flores em número de 5 a 10, reunidas em inflorescência do tipo capítulo, de coloração amarela clara nos ápices dos ramos (figura 3), é originária do sudeste da América do Sul e encontrada principalmente no Uruguai, Brasil (desde o Estado de Minas Gerais até o Rio Grande do Sul) e Argentina (BARATA; ALENCAR; TAMASHIRO, 2009); (BRASIL 2006).

*Figura 3 - Planta Achyrocline satureioides (Lam.) DC. (Marcela)*



Fonte: (Disponível em: <https://br.pinterest.com/pin/749427194212630665/>. Acesso 02/08/2022).

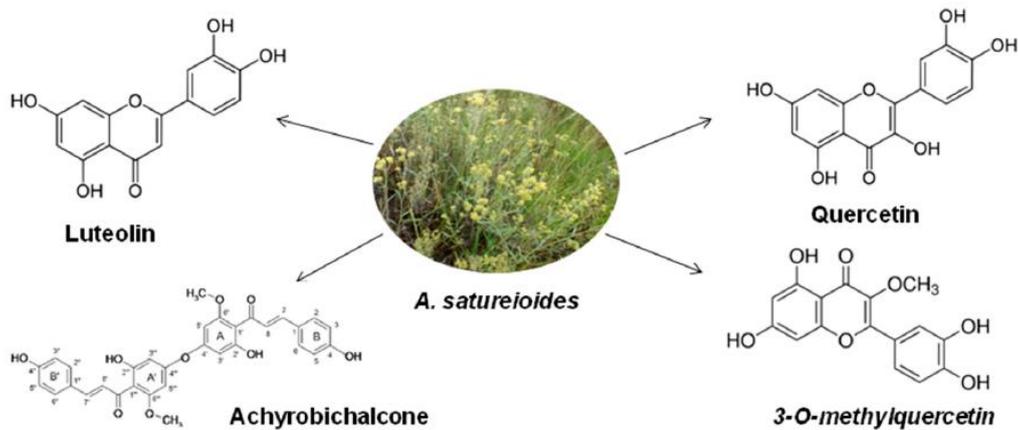
A infusão das inflorescências de *Achyrocline satureioides* Lam. DC (marcela) é amplamente utilizada na medicina popular por propriedades digestiva, eupéptica, antidiarreica, antiséptica, anti-inflamatória, antiespasmódicos, antidiabéticos, antiasmáticos, para problemas respiratórios e infecções virais. São atribuídas a *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC propriedades farmacológicas como antioxidantes, antiinflamatórias, antitumorais, hipocolesterolêmica, imunomoduladora, antimicrobiana e antiviral comprovadas cientificamente (SABINI; ESCOBAR; TONN; ZANON *et al.*, 2012); (SABINI; CARIDDIA; ESCOBARA; MAÑAS *et al.*, 2016.); (BARATA; ALENCAR; TAMASHIRO, 2009); (RETTA; DELLACASSA; VILLAMIL; SUÁREZ *et al.*, 2012); (MENDIETA; HECK; CEOLIN; SOUZA *et al.*, 2015.).

No Rio Grande do Sul (RS), em 2002 a marcela (*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC) foi instituída como planta medicinal símbolo do Estado do RS pela LEI Nº 11.858, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2002. Segundo a tradição, a marcela deve ser colhida na sexta-feira santa ao clarear do dia (GARLET, 2019); (RIO GRANDE DO SUL, 2002.). Em 2017, foi publicada a Relação Estadual de Plantas Mediciniais (REPLAME/RS), através da publicação da Portaria SES/RS 588/2017, a qual inclui entre outras plantas medicinais a *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC como planta de interesse do SUS (SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL, 2017).

A composição química da marcela é rica de flavonoides singulares, aos quais são atribuídas muitas de suas atividades, assim como aos terpenos (mono e sesquiterpenos) isolados da planta (LORENZI; MATOS, 2002). Suas partes aéreas contêm óleo essencial com alfa e beta pineno, flavonoides e outros compostos fenólicos, além de polissacarídeos (MORS *et al.*, 2000). Os extratos são ricos em compostos fenólicos não flavonoides como o ácido cafeico e ácido clorogênico, e as flavonas, luteolina e quercetina (BARATA; ALENCAR; TAMASHIRO, 2009); (SIMÕES; SCHENKEL; BAUER; LANGELOH, 1988); (AMOROS; SIMÕES; GIRRE; SAUVAGER *et al.*, 1992).

Os principais compostos fenólicos de referência presentes na *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. são polifenóis: quercetina (QCT), luteolina (LUT), 3-*O*-metilquercetina (3 *O* MQ) e achyrobichalcone (ACB)(MORESCO; SILVEIRA; SCHNORR; ZEIDÁN-CHULIÁ *et al.*, 2017). Esses compostos apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais (figura 4).

Figura 4 - Compostos fenólicos da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC



Fonte: Moresco, K.S. *et al*, 2017

## 2.9 ACHYROCLINE SATUREIOIDES: USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Diversas atividades farmacológicas dos produtos do metabolismo secundário da *Achyrocline satureioides* tem sido objeto de estudos, inclusive estudos etnofarmacológicos vêm sendo desenvolvidos para fornecer evidências científicas principalmente devido ao alto teor de flavonoides e polifenóis na planta (RETTA; DELLACASSA; VILLAMIL; SUÁREZ *et al.*, 2012). Na literatura científica existem vários estudos relacionados às propriedades biológicas da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, como na Tabela 1 da tese de doutorado de Juliana Poglio Carini de 2013, que traz uma relação de evidências científicas de propriedades terapêuticas da *Achyrocline satureioides* (CARINI, 2013).

Tabela 1 - Propriedades biológicas da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC

Atividade biológica	Referência
Imunomodulatória	WAGNER <i>et al.</i> , 1985; PUHLMANN <i>et al.</i> , 1992; SANTOS <i>et al.</i> , 1999; CONSENTINO <i>et al.</i> , 2008
Miorrelaxante, vasorrelaxante	SIMÕES <i>et al.</i> , 1988; HNATYSZYN <i>et al.</i> , 2004
Antimicrobiana, antifúngica, antibacteriana	ANESINI e PEREZ, 1993; DUARTE <i>et al.</i> , 2005; CALVO <i>et al.</i> , 2006; GONZÁLEZ e MARIOLI, 2010; JORAY <i>et al.</i> , 2011; SABATÉ <i>et al.</i> , 2011; JORAY <i>et al.</i> , 2013
Antiparasitária	DE ARIAS <i>et al.</i> , 1995; BRANDELLI <i>et al.</i> , 2009
Antioxidante	DEMARCHELIER <i>et al.</i> , 1998; GUGLIUCCI e MENINI, 2002; POLYDORO <i>et al.</i> , 2004; FERRARO <i>et al.</i> , 2008
Pró-oxidante	POLYDORO <i>et al.</i> , 2004
Antiviral	ZANON <i>et al.</i> , 1999; BETTEGA <i>et al.</i> , 2004; FARAL-TELLO <i>et al.</i> , 2012; SABINI <i>et al.</i> , 2012
Hipoglicemiante	CARNEY <i>et al.</i> , 2002; GUGLIUCCI e MENINI, 2002; TROJAN-RODRIGUES <i>et al.</i> , 2012
Hepatoprotetora	KADARIAN <i>et al.</i> , 2002
Citoprotetora	ARREDONDO <i>et al.</i> , 2004
Fotoprotetora	MORQUIO <i>et al.</i> , 2005
Antiobesidade	DICKEL <i>et al.</i> , 2007
Antiulcerogênica	SANTIN <i>et al.</i> , 2010
Hipocolesterolêmica	ESPIÑA <i>et al.</i> , 2012
Anti-inflamatória	SIMÕES <i>et al.</i> , 1988; DE SOUZA <i>et al.</i> , 2007
Antitumoral	MORTON, 1975; ARISAWA, 1994; SANTOS e ELISABETSKY, 1999; RUFFA <i>et al.</i> , 2002

Fonte: Carini, Juliana Poglio 2013, UFRGS.

A atividade anti-inflamatória da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC foi verificada em pesquisa pré-clínica do Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da extinta Central de Medicamentos (CEME) (BRASIL, 2006). A atividade anti-inflamatória do extrato aquoso e hidroetanólico das inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC se deve ao alto teor de flavonoides e polifenóis presentes na planta como quercetina (QCT), luteolina (LUT) e 3-O-metilquercetina. Esse efeito deve-se, em parte, à inibição da enzima ciclooxigenase (COX) pelos flavonoides. Simões e colaboradores (1988), concluíram que os flavonoides isolados da *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC podem ser responsáveis por atividades anti-inflamatórias e antiespasmódica (SIMÕES; SCHENKEL; BAUER; LANGELOH, 1988).

Um dos componentes majoritários nos extratos hidroetanólicos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC é a quercetina, que tem potencial propriedade antitumoral, como exemplo, foi verificado que o extrato de inflorescências de macela inibe *in vitro* o crescimento de células carcinogênicas em 67% (BARATA; ALENCAR; TAMASHIRO, 2009); (SIMÕES; SCHENKEL; BAUER; LANGELOH, 1988); (AMOROS; SIMÕES; GIRRE; SAUVAGER *et al.*, 1992).

Carini e colaboradores (2013), concluíram que flavonoides de *Achyrocline satureioides*, especialmente QCT e LUT, são agentes anticancerígenos de múltiplos alvos por modulação de diversas proteínas, sendo vantajoso por conduzir a uma maior eficácia quando comparado com drogas alvo-seletivas. Nesse sentido, estudos pré-clínicos com esses flavonoides (especialmente QCT) estimulam ensaios clínicos em humanos e, possivelmente, essas moléculas surgirão como candidatos a medicamentos anticancerígenos no futuro (CARINI; KAISER; ORTEGA; BASSANI, 2013).

## **2.10 ACHYROCLINE SATUREIOIDES: POTENCIAL ANTIVIRAL**

Várias evidências apontam para potencial atividade antiviral do extrato de marcela. Os compostos fenólicos da *Achyrocline satureioides*, como flavonoides, especialmente quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina, podem ser potenciais candidatos a atividade antiviral pois a quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavona) e seus derivados apresentaram atividade antiviral *in vitro* contra rinovírus, vírus influenza, vírus herpes simplex tipo 1 e replicação do poliovírus tipo 1 (Kaul et al., 1985; Castrillo et al., 1987; Kim et al., 2010).

Sabini e colaboradores (2012) concluíram que os extratos aquosos de *Achyrocline satureioides* têm forte atividade antiviral contra o vírus da encefalite equina ocidental-(WEEV) (SABINI; ESCOBAR; TONN; ZANON *et al.*, 2012). A WEEV é causada por um Alphavirus da família Togaviridae que são vírus envelopados com genoma de RNA de fita simples de sentido positivo. Sabini e colaboradores (2016) concluíram que *Achyrocline satureioides* apresentou baixa citotoxicidade *in vitro* em células e linfócitos em equinos, mostrou ação antiviral *in vitro* contra o WEEV e pode ser utilizado como inibidor de alfavírus neurotrópicos. Além disso, nas concentrações testadas não induziu efeitos tóxicos nem mutagênicos *in vivo* concluindo que é segura sua aplicação como potencial antiviral (SABINI; CARIDDIA; ESCOBARA; MAÑAS *et al.*, 2016).

Zanon e colaboradores (1999) relataram um importante efeito inibitório na replicação do vírus da pseudorraiva (Herpes suis), um vírus de DNA de dupla fita, pelo extrato alcoólico de *Achyrocline satureioides* quando a amostra da planta foi adicionada após a penetração viral. Apesar das fortes evidências em ensaios pré-clínicos, a aferição da eficiência da *Achyrocline satureioides* para o tratamento de diversas patologias depende da realização de amplos ensaios clínicos, cujo sucesso está diretamente relacionado à adesão dos pacientes ao tratamento proposto.

## **2.11 ADESÃO AO TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS E ADESÃO EM ECR DE MEDICAMENTOS**

O conceito de adesão ao tratamento é complexo e é relacionado a numerosos outros comportamentos inerentes à saúde do indivíduo que vão além do seguimento da prescrição de medicamentos. A adesão ao tratamento prescrito envolve aspectos referentes ao sistema de saúde, fatores socioeconômicos, fatores relacionados ao tratamento, ao paciente e à própria doença, como a concordância e o comprometimento do usuário com as recomendações dos profissionais de saúde em seu próprio cuidado (Gusmão et al 2006).

No relatório do Projeto Adesão às Terapias de Longo Prazo da OMS (2001), um projeto cujo objetivo principal é melhorar as taxas mundiais de adesão a terapias nos tratamentos de doenças crônicas (DC), foi citado que em países desenvolvidos a adesão ao tratamento entre pacientes que sofrem de doenças crônicas é em média de apenas 50% e, presume-se que a magnitude e o impacto da baixa adesão nos países em desenvolvimento sejam ainda maiores, dadas a escassez de recursos de saúde e as desigualdades no acesso aos cuidados de saúde e, que a população mais vulnerável e mulheres são mais prejudicados. A baixa adesão agrava os desafios de melhorar a saúde em populações pobres e resulta em desperdício e subutilização de recursos de tratamento já limitados (WHO,2003).

No Brasil as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se constituem como o problema de saúde de maior magnitude, são responsáveis por 72% das causas de mortes, com destaque para doenças do aparelho circulatório (31,3%), câncer (16,3%), diabetes (5,2%) e doença respiratória crônica (5,8%). Atingem indivíduos de todas as camadas socioeconômicas e, de forma mais intensa, os mais vulneráveis, como os idosos de baixa escolaridade e renda. Estudos demonstram que a baixa adesão aos tratamentos medicamentosos é considerada barreira importante para o controle das doenças crônicas (BRASIL,2011), (BRASIL 2016).

Lima e colaboradores (2017), verificaram a taxa de adesão à medicação de participantes de ensaios clínicos multicêntricos em um centro integrado de pesquisa e, 39% dos participantes relataram que o motivo de não adesão foi esquecimento e, houve diferença estatisticamente significativa em relação a não adesão dos participantes não alfabetizados ( $p=0,0344$ ). Para eles ocorrem barreiras à adesão aos tratamentos principalmente relacionadas ao grau de instrução dos pacientes e, sugerem a ampliação de estratégias de Cuidado Farmacêutico que contribuam para o estímulo da adesão à medicação em estudos clínicos.

Eliasson e colaboradores (2018), referem que a adesão à medicação em ensaios clínicos de medicamentos é subótima, segundo eles, os motivos de não adesão não são mensurados,

analisados ou relatados adequadamente em ensaios clínicos (EC) e, a não adesão pode obscurecer os resultados dos EC de segurança e eficácia. Sugerem que enfrentar o problema da não adesão traz benefícios para todos no desenvolvimento de medicamentos e pode ser mais econômico melhorar a qualidade do estudo do que gerenciar o efeito da não adesão (ELIASSON; CLIFFORD; MULICK; JACKSON *et al.*, 2020).

Neste contexto, esta dissertação fez parte do projeto guarda-chuva intitulado “Estratégia etnofarmacológica no manejo de infecções respiratórias virais, como na COVID-19”. A hipótese do projeto guarda-chuva é que “o uso de *Achyrocline satureioides* em indivíduos que apresentem infecções respiratórias virais, como pela COVID-19, pode melhorar os sintomas e sinais observados, além de que, é de interesse buscar os mecanismos de ação determinando eficácia”. Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) aberto, coordenado pela Prof.<sup>a</sup> Dra. Ionara Rodrigues Siqueira cujo objetivo primário é: Estudar o impacto do uso de *Achyrocline satureioides* em indivíduos que apresentem infecções respiratórias virais, como pela COVID-19, no desfecho clínico, mecanismos de ação e segurança. Neste contexto, vamos discorrer um recorte do ECR realizado, referente às características sociodemográficas dos participantes em relação à adesão a esta primeira fase do ECR.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o impacto das características sociodemográficas dos participantes na adesão ao uso de infusão de inflorescências de *Achyrocline satureioides* no ensaio clínico randomizado aberto pelos pacientes com infecções respiratórias e COVID-19 no município de Igrejinha/RS.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Avaliar a adesão em relação às características sociodemográficas dos participantes neste ECR;
- b) Avaliar a adesão em relação às características de saúde e tabagismo dos participantes neste ECR.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O acesso ao patrimônio genético foi registrado no sistema SisGen (A928BF2). O projeto foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Pesquisa do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS (ICBS). Após, foi encaminhado ao CONEP, conforme Resolução CNS 466, item IX 10, de 12 de dezembro de 2012, garantindo o cumprimento de preceitos éticos, sendo cadastrado na Plataforma Brasil e analisado pelo comitê de ética em pesquisa da UFRGS (CEP-UFRGS) SOB Nº 4.514.201, além de ser registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-8g6f2rv.

Esta primeira etapa de recrutamento de participantes do ensaio clínico randomizado ocorreu de 24/03/2021 a 24/05/2021, na Unidade Municipal de Triagem (UMT) de Infecções Respiratórias e Suspeita de COVID-19 do município de Igrejinha/RS. Os pacientes elegíveis após a coleta de swab nasofaríngeo realizada pela enfermeira da UMT para detecção do vírus SARS-CoV-2, foram convidados pelos pesquisadores a participar como voluntários no ECR e, os que aceitaram foram submetidos a uma coleta inicial de amostras de saliva, swab orofaríngeo e sangue. Após, os participantes receberam a intervenção, três sachês com 15 g de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (chá de marcela) ou frutos desidratados de *Malus domestica* Bork (chá de maçã) conforme uma lista de randomização. Todos os participantes foram orientados a tomar o respectivo chá duas vezes ao dia por quatorze dias (intervenção) e retornar para uma segunda coleta (recoleta) de saliva, swab orofaríngeo e sangue após os quatorze dias.

Foram incluídos no ECR 125 participantes com sintomas de infecção respiratória e suspeita de COVID-19 e, nesta dissertação foram consideradas diferentes variáveis como, idade, sexo, etnia, nível de instrução, renda familiar, tabagismo, comorbidade, alergias e uso de medicamentos contínuos, os dados foram armazenados em uma tabela de Excel, a partir dos questionários um (1) e dois (2) respondidos pelos participantes, de consultas aos prontuários físicos na UMT e nos prontuários eletrônicos através do sistema de gestão de saúde do município (sistema Gmus) para verificar o resultado dos testes de RT-PCR para detecção do vírus SARS-CoV-2.

## 4.1 MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

### 4.1.1 Inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC e Frutos desidratados de *Malus domestica* Bork

As Inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (chá de marcela) e os Frutos desidratados de *Malus domestica* Bork (chá de maçã) foram adquiridos da empresa Kampo de Ervas, de Turvo/PR (CNPJ: 08.898.383/0001-79), cuja produção conta com certificação orgânica emitida pela ECOCERT®. Os chás foram envasados em embalagens plásticas de 15 g com identificação padrão pela própria empresa, através de uma única aquisição e cada chá de um único lote.

Foram realizados estudos de avaliação de qualidade microbiológicos, avaliação fitoquímica com perfil fitoquímico e, avaliação de teor dos flavonoides de referência das plantas para a caracterização do material vegetal e segurança, na Faculdade de Farmácia da UFRGS pela equipe da professora Valquíria Bassani em cromatógrafo líquido de alta pressão (Tanto os procedimentos como os resultados estão de acordo com o estabelecido pela Farmacopeia Brasileira VI Edição).

As análises foram realizadas em conformidade com as metodologias propostas na Farmacopeia Brasileira VI edição no que se refere ao teor dos flavonoides de referência das plantas e o material vegetal foi caracterizado quanto ao seu teor de catequina e epicatequina; achyrobichalcona; quercetina, luteolina e 3-O-metilquercetina. Todas as análises foram realizadas em cromatógrafo líquido de alta pressão (Shimadzu, Kyoto, Japão), equipado com sistema de bombas LC-10AD, injetor automático SIL-10A e detector UV/Vis SPD-20AV.

Os resultados referentes à análise da concentração da infusão (1% marcela e 10% maçã) revelaram que a infusão de *Achyrocline satureioides* apresenta menores teores de flavonoides, uma vez que a água extrai menos quantidade de agliconas, conforme o formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (VI Edição). Em relação aos resultados do extrato hidroetanólico, a amostra se mostrou satisfatória com no mínimo 0,8% de quercetina e 0,6% de 3-O-metilquercetina. Ainda, a quantificação de flavonoides se mostrou dentro dos padrões com no mínimo 3% de flavonoides totais (Procedimento e teores preconizados pela Farmacopeia Brasileira VI Edição).

Foi realizada a avaliação dos frutos desidratados de *Malus domestica* (chá de maçã) no que se refere ao teor de catequina e epicatequina foi analisado por cromatografia líquida de alta

eficiência (extrato aquoso 10%, infusão 30 minutos). Os resultados obtidos demonstram que a maçã utilizada no presente projeto contém  $0,085 \pm 6,476 \times 10^{-05}$  mg de catequina a cada 100g de planta;  $0,1549 \pm 2,394 \times 10^{-05}$  mg de epicatequina a cada 100 g de planta. Os teores estão de acordo com o estabelecido pela Farmacopeia Brasileira VI edição.

Os teores estão de acordo com o estabelecido pela Farmacopeia Brasileira. Ainda, há dois picos desconhecidos, que não são compatíveis com nenhum padrão utilizado, é possível que seja de outros flavonoides. Não foi possível quantificar outros metabólitos na maçã, provavelmente pelo alto teor de compostos glicosilados que não são detectáveis na luz UV.

## **4.2 DESENHO EXPERIMENTAL**

### **4.2.1 Participantes**

Quanto aos critérios de inclusão dos participantes foram elegíveis neste ECR mulheres e homens maiores 18 anos, com suspeita de infecção por coronavírus que apresentassem pelo menos dois dos sintomas: febre (temperatura axilar acima de  $37,8^{\circ}\text{C}$ ) e/ou tosse, produtiva ou não produtiva e/ou dispneia e/ou fadiga, que foram incluídos de acordo com o Sistema de Gerenciamento de Infraestrutura Laboratorial (Sistema Gerador de Ambiente de Laboratório, GAL).

Quanto aos critérios de exclusão foram pacientes que necessitem de atendimento hospitalar e/ou com intolerância aos compostos testados, pacientes que negaram-se a participar do estudo, gestantes ou mulheres em idade reprodutiva que não usavam anticoncepcionais hormonais.

### **4.2.2 Desenho do ensaio clínico**

A primeira etapa de recrutamento de participantes voluntários deste ECR ocorreu no período de 24/03/2021 a 24/05/2021, na Unidade Municipal de Triagem (UMT) do município de Igrejinha/RS, local destinado para atendimento de usuários com sintomas de síndromes respiratórias e suspeita de COVID-19. Os pacientes elegíveis foram convidados a participar como voluntários deste ECR, receberam informações sobre objetivos, procedimentos, riscos, benefícios e confidencialidade de todos os dados do projeto. Após a concordância em participar, assinaram um termo de consentimento informado (TCLE – anexo B do projeto guarda-chuva)

no anexo A, os pesquisadores realizaram uma entrevista inicial para o preenchimento dos questionários 1 e 2 – (anexo E do projeto guarda-chuva) no anexo B, eram realizadas as coleta das amostras (sangue, saliva e swab oral) e, era fornecido um kit com 3 embalagens de chá conforme a lista de randomização (marcela ou maçã), dois filtros de chimarrão e um infográfico (anexo D do projeto guarda-chuva) no anexo C com as orientações para o preparo das infusões, foi realizada a demonstração visual da quantidade de inflorescências dentro do filtro de chimarrão além da orientação verbal para o preparo padrão da infusão e, e foram sugeridos dois horários distintos ao longo do dia para tomar o chá. No grupo intervenção o preparo da infusão era 1,5 g de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC em 150 mL de água fervente por 15 min (Farmacopeia Brasileira VI edição, Brasil, 2011). Todos os voluntários foram orientados a não adicionar açúcar ou adoçante às infusões e a não utilizar outros chás durante os 14 dias de intervenção.

#### **4.2.3 Randomização**

A randomização foi realizada pelo grupo de pesquisadores por meio da plataforma virtual ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)) e foi gerada uma lista de randomização com a alocação no grupo placebo infusão de frutos secos de *Malus domestica* Bork (chá de maçã) ou no grupo experimental infusão de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (chá de marcela). Todos os pacientes recrutados foram distribuídos conforme a sequência da lista com a randomização e foram recrutados 125 pacientes elegíveis para o estudo.

#### **4.2.4 Exame de RT-PCR dos participantes**

A coleta das amostras de swab nasofaríngeo para detecção de SARS-CoV-2 foi realizada pela enfermeira de plantão na UMT, de acordo com os critérios do sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL) e, conforme orientações para coleta e transporte de exames de secreção respiratória do Laboratório Central de Saúde (LACEN/RS), localizado em Porto Alegre/RS. As amostras foram submetidas a realização de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), de acordo com os Centros Americanos de Doenças Painel de Diagnóstico de Controle e Prevenção (CDC).

#### **4.2.5 Intervenção**

Os participantes foram orientados pelos pesquisadores a tomar as infusões no dia da primeira coleta de amostras, duas vezes ao dia por 14 dias conforme as orientações, preencher a tabela com os sintomas diariamente e voltar para a segunda coleta (recoleta) de sangue, saliva e swab oral ao final dos quatorze dias de intervenção.

#### **4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Ao final desta etapa dos experimentos, os dados coletados foram armazenados em uma planilha (Microsoft Excel 2010), com 125 observações e 82 variáveis. Foram selecionadas para análises as variáveis, Recoleta (Recoleta significa se o participante aderiu ao ECR e retornou para a segunda coleta após a intervenção), Etnia (os participantes se autodeclararam de etnia/cor branca, parda, negra ou não informou—NI), Idade, Nível de Instrução (a escolaridade foi compactada em ensino médio incompleto, ensino médio completo ou não informou - NI), Sexo (masculino e feminino), Renda Familiar (menos de um salário-mínimo, de 1 a 5 salários-mínimos, de 6 a 10 salários-mínimos ou não informou – NI), Tabagismo (Sim/Não), Comorbidade (Sim/Não), Medicamento de uso contínuo (Sim/Não), Alergias (Sim/Não), Chá (Maçã ou Marcela) e resultado do teste de RT-PCR (positivo ou negativo para COVID-19). Os resultados foram submetidos a uma análise de homogeneidade no Software estatístico *R*, para determinar as análises estatísticas a serem realizadas e, neste sentido foi buscada assessoria estatística junto ao Núcleo de Atenção ao Estudante (NAE) da UFRGS, através do projeto de extensão do Laboratório de Estatística. A partir dessas análises foram realizados os testes de hipótese por ANOVA de 2 vias, teste de hipóteses por  $X^2$  de Pearson, teste de regressão logística, de acordo com a categoria do dado, adotando-se nível de significância de  $p < 0,05$ .

### **5 RESULTADOS**

#### **5.1 Resultado geral**

Esta primeira etapa de recrutamento de participantes ocorreu entre 24/03/2021 e 24/05/2021 quando atingiu-se o total de participantes para esta etapa. Foram recrutados 125 participantes (100%) com sintomas de infecção respiratória e suspeita de COVID-19. Cada

participante recebeu o tratamento conforme uma lista de randomização e foram alocados no grupo experimental ou controle. Desses 125 participantes que iniciaram no ECR, 67 participantes (53,6%) fizeram parte do grupo controle e foram tratados com infusão de frutos desidratados de *Malus domestica* Bork (chá de maçã) e, 58 participantes (46,4%) fizeram parte do grupo experimental e foram tratados com infusão de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (chá de marcela). Após foi consultado nos prontuários o resultado do exame de RT-PCR para detecção de SARS-CoV-2 e verificamos que 33 participantes (26,4%) foram alocados em grupo com RT-PCR positivo e 92 participantes (73,6%) no grupo com RT-PCR negativo para COVID-19. Dos 125 participantes (100%) que iniciaram nesta etapa do ECR, sabendo-se o grupo em que foram alocados e o resultado de RT-PCR para COVID-19, os participantes foram subdivididos em quatro grupos para avaliação dos resultados, sendo:

**a) Grupo 1 (G1)**, iniciaram 14 participantes (11,2%) com RT-PCR POSITIVO para COVID-19, tratados com chá de frutos desidratados de *Malus domestica* Bork;

**b) Grupo 2 (G2)**, iniciaram 19 participantes (15,2%) com RT-PCR POSITIVO para COVID-19, tratados com chá de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC;

**c) Grupo 3 (G3)**, iniciaram 53 participantes (42,4%) com RT-PCR NEGATIVO para COVID-19, tratados com chá de frutos desidratados de *Malus domestica* Bork;

**d) Grupo 4 (G4)**, iniciaram 39 participantes (31,2%) com RT-PCR NEGATIVO para COVID-19, tratados com chá de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.

Desses 125 participantes que iniciaram no ECR, foram considerados os participantes que aderiram ao ECR os que retornaram para a segunda coleta (recoleta) após os 14 dias de intervenção. Nesta etapa do ECR verificou-se que apenas 73 participantes (58,4%) aderiram ao estudo e retornaram para a recoleta e, podemos inferir que a taxa de adesão ao ECR foi de 58,4%, sendo 19 participantes (57,6%) com COVID-19 positivo e 54 participantes (58,7%) com COVID-19 negativo e, desses o retorno em cada grupo foi:

**a) Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%) com RT-PCR POSITIVO para COVID-19, tratados com chá de frutos desidratados de *Malus domestica* Bork;

**b) Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%) com RT-PCR POSITIVO para COVID-19, tratados com chá de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC;

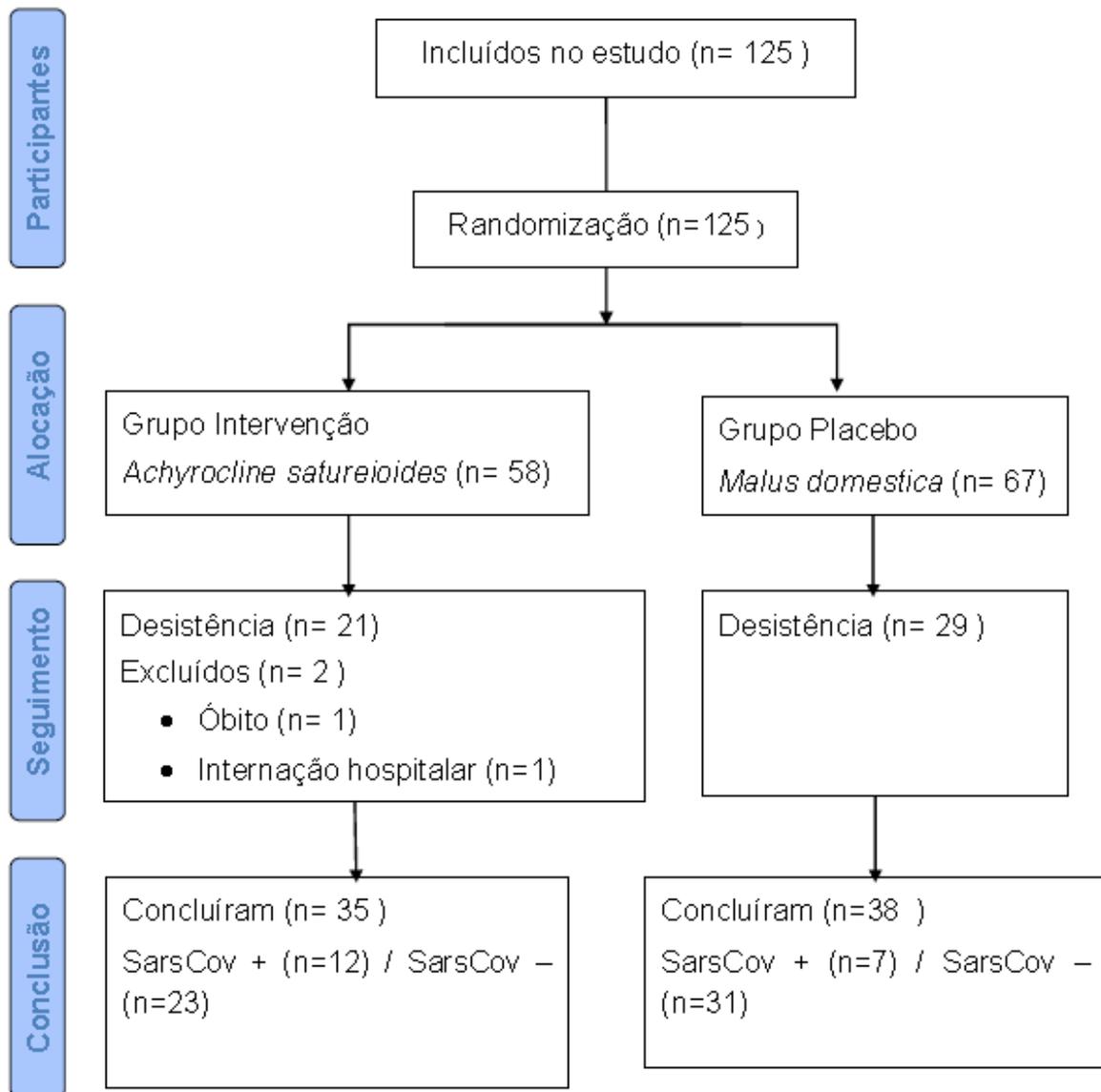
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%) com RT-PCR NEGATIVO para COVID-19, tratados com chá de frutos desidratados de *Malus domestica* Bork;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%) com RT-PCR NEGATIVO para COVID-19, tratados com chá de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.

Analizamos as características sociodemográficas, de saúde e tabagismo de todos os participantes que foram recrutados nesta primeira etapa para o ECR (125). Os participantes foram alocados em grupos separados, Grupo 1(G1), Grupo 2 (G2), Grupo 3 (G3) e Grupo 4 (G4), para melhor investigação e visualização dos resultados. Foram avaliadas as variáveis idade, sexo, etnia, nível de instrução, renda familiar, comorbidades, alergias, medicamentos de uso contínuo e tabagismo e os resultados sintetizados estão na tabela 2 e as variáveis analisadas que serão discutidas posteriormente. A seguir, na figura 5 apresentamos o fluxograma com o desenho experimental do ECR.

Tabela 2 - Características sociodemográficas, de saúde e tabagismo

Descritivo	T O D O S		G 1 COVID-19 POSITIVO MAÇÃ		G 2 COVID-19 POSITIVO MARCELA		G 3 COVID-19 NE GATIVO MAÇÃ		G 4 COVID-19 NE GATIVO MARCELA	
	TOTAL	Retorno	TOTAL	Retorno	TOTAL	Retorno	TOTAL	Retorno	TOTAL	Retorno
N	125 (100%)	73 (58,4%)	14 (11,2%)	7 (50,0%)	19 (15,2%)	12 (63,2%)	53 (42,4%)	31 (58,5%)	39 (31,2%)	23 (59,0%)
<b>Idade (desvio padrão)</b>	40,28(±13,81)	43,53(±13,1)	39(±13,06)	39,71(±10,12)	42,89(±16,12)	43,25(±16,55)	39,58(±13,96)	45,64(±12,96)	40,41(±13)	42(±12,42)
<b>Sexo</b>										
Feminino	66 (52,8%)	43 (65,2%)	8 (57,1%)	5 (62,5%)	6 (31,6%)	3 (50%)	31 (58,5%)	21 (67,7%)	21 (53,9%)	14 (66,7%)
Masculino	59 (47,2%)	30 (50,8%)	6 (42,9%)	2 (33,3%)	13 (68,4%)	9 (69,2%)	22 (41,5%)	10 (45,5%)	18 (46,1%)	9 (50%)
<b>Etnia</b>										
Branco	92 (73,6%)	55 (59,8%)	11 (78,6%)	6 (54,5%)	14 (73,7%)	9 (64,3%)	40 (75,5%)	23 (57,5%)	27 (69,2%)	17 (63%)
Pardo	25 (20%)	15 (60%)	2 (14,3%)	1 (50%)	4 (21,1%)	3 (75%)	10 (18,9%)	7 (70%)	9 (23,1%)	4 (44,4%)
Preto	5 (4,0%)	2 (40%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,7%)	1 (33,3%)	2 (5,1%)	1 (50%)
Não Inform	3 (2,4%)	1 (33,3%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (100%)
<b>Nível instrução</b>										
E.M. Compl	56 (44,8%)	28 (50%)	4 (28,6%)	2 (50%)	10 (52,6%)	7 (70%)	25 (47,2%)	12 (48%)	17 (43,6%)	7 (41,2%)
E. M. Incompl	64 (51,2%)	43 (67,2%)	8 (57,1%)	5 (62,5%)	8 (42,1%)	5 (62,5%)	27 (50,9%)	18 (66,7%)	21 (53,9%)	15 (71,4%)
Não Informa	5 (4,0%)	2 (40%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (100%)	1 (2,6%)	1 (100%)
<b>Renda familiar</b>										
De 6-10 sal	4 (3,2%)	2 (50%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (100%)	2 (3,8%)	1 (50%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)
De 1-5 sal	101 (80,8%)	58 (57,4%)	10 (71,4%)	4 (40%)	14 (73,7%)	8 (57,2%)	43 (81,1%)	25 (58,1%)	34 (87,2%)	21 (61,8%)
Menor 1 sal.	15 (12%)	10 (66,7%)	3 (21,4%)	3 (100%)	2 (10,5%)	2 (100%)	7 (13,2%)	4 (57,1%)	3 (7,7%)	1 (33,3%)
Não Informad	5 (4,0%)	3 (60%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	1 (50%)	1 (1,9%)	1 (100%)	1 (2,6%)	1 (100%)
<b>Tabagismo</b>										
Sim	13 (10,4%)	10 (77%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (100%)	8 (15,1%)	6 (75%)	4 (10,3%)	3 (75%)
Não	109 (87,2%)	62 (56,9%)	13 (92,9%)	7 (53,9%)	17 (89,5%)	11 (64,7%)	45 (84,9%)	25 (55,6%)	34 (87,2%)	19 (55,9%)
Não Inform	3 (2,4%)	1 (33,3%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (100%)
<b>Comorbidade</b>										
Sim	54 (43,2%)	39 (72,2%)	4 (28,6%)	2 (50%)	12 (63,2%)	7 (58,3%)	24 (45,3%)	19 (79,2%)	14 (35,9%)	11 (78,6%)
Não	71 (56,8%)	34 (47,9%)	10 (71,4%)	5 (50%)	7 (36,8%)	5 (71,4%)	29 (54,7%)	12 (41,4%)	25 (64,1%)	12 (48%)
<b>Alergias</b>										
Sim	15 (12%)	10 (66,7%)	1 (7,1%)	1 (100%)	3 (15,8%)	2 (66,7%)	4 (7,55%)	2 (50%)	7 (17,9%)	5 (71,4%)
Não	110 (88%)	63 (57,3%)	13 (92,9%)	6 (46,2%)	16 (84,2%)	10 (62,5%)	49 (92,3%)	29 (59,2%)	32 (82,1%)	18 (56,3%)
<b>Uso Medic. contínuo</b>										
Sim	55 (44%)	38 (69,1%)	4 (28,6%)	2 (50%)	10 (52,6)	5 (50%)	24 (45,3%)	19 (79,2%)	17 (43,6%)	12 (70,6%)
Não	70 (56%)	35 (50%)	10 (71,4%)	5 (50%)	9 (47,4%)	7 (77,8%)	29 (54,7%)	12 (41,4%)	22 (56,4%)	11 (50%)

Figura 5 - Fluxograma do ensaio clínico



Fonte: A autora, 2021.

### 5.1.1 Idade

Das variáveis analisadas, a idade foi a única variável quantitativa para todos os participantes recrutados. Dos 125 participantes que iniciaram no ECR, o mais velho tem 76 anos e o mais jovem 19 anos. A média de idade dos participantes é 40,28 ( $\pm 13,81$ ) anos e mediana de 38 anos (figura 6).

Figura 6 - Descritivas de idade dos voluntários do ECR

Descritivas	Valor
Mínimo	19
1º Quartil	29
Mediana	38
Média	40.28
3º Quartil	50
Máximo	76
Desvio Padrão	13.81
Coefficiente de Variação	34.29%

Fonte: A autora, 2021.

Quando analisamos a média de idade dos 125 participantes por grupo que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, 14 participantes (11,2%), sendo a média de idade foi 39 anos com desvio padrão de  $\pm 13,06$ ;
- b) **Grupo 2 (G2)**, 19 participantes (15,2%), sendo a média de idade foi 42,89 anos com desvio padrão de  $\pm 16,12$  anos;
- c) **Grupo 3 (G3)**, 53 participantes (42,4%), sendo a média da idade foi 39,58 anos com desvio padrão de  $\pm 13,96$  anos;
- d) **Grupo 4 (G4)** 39 participantes (31,2%), sendo a média de idade foi 40,41 anos com desvio padrão de  $\pm 13$  anos.

Quando analisamos a média de idade dos 73 participantes por grupo que retornaram para a coleta, isto é, dos que aderiram ao ECR e concluíram a intervenção verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo a média de idade foi 39,71 anos e desvio padrão de  $\pm 10,12$  anos;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), sendo a média de idade foi 43,25 anos e desvio padrão de  $\pm 16,55$  anos;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo a média de idade foi 45,64 anos e desvio padrão de  $\pm 12,64$  anos;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo a média de idade foi 42 anos e desvio padrão de  $\pm 12,42$  anos.

Verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa em relação a idade entre os participantes que iniciaram (125) e os que retornaram (73) para a coleta ( $P = 0,00149$ , ANOVA de 2 vias) e podemos inferir que os participantes mais velhos retornaram em maior proporção para a coleta e foram mais aderentes ao ECR. Porém, não há diferença estatisticamente significativa em relação à idade dos participantes que testaram RT-PCR positivo ou negativo para COVID-19 em relação à adesão ao ECR.

### 5.1.2 Sexo

Em relação ao sexo dos 125 participantes que iniciaram no ECR, observamos 66 participantes (52,8%) do sexo feminino e 59 participantes (47,2%) do sexo masculino. Dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e retornaram para coleta após a intervenção, observamos 43 participantes (65,2%) do sexo feminino e 30 participantes (50,8%) do sexo masculino, indicando que não houve predominância de sexo entre os participantes em função da adesão ao ECR e retorno para a coleta ( $P=0,46$ , Teste de Fischer).

Quando analisamos a variável sexo dos 125 participantes que iniciaram no ECR por grupo verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, 14 participantes (11,2%), sendo 8 participantes (57,1%) do sexo feminino e 6 participantes (42,9%) do sexo masculino;
- b) **Grupo 2 (G2)**, 19 participantes (15,2%), sendo 6 participantes (31,6%) do sexo feminino e 13 participantes (68,4%) do sexo masculino;
- c) **Grupo 3 (G3)**, 53 participantes (42,4%), sendo 31 voluntários (58,5%) do sexo feminino e 22 participantes (41,5%) do sexo masculino;
- d) **Grupo 4 (G4)** 39 participantes (31,2%), sendo 21 participantes (53,8%) do sexo feminino e 18 participantes (46,2%) do sexo masculino.

Quando analisamos a variável sexo dos 73 participantes (58,4%) que concluíram a intervenção e aderiram ao ECR e retornaram para coleta por grupo, observamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 5 participantes (62,5%) do sexo feminino e 2 participantes (33,3%) do sexo masculino;

- b) Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), sendo 3 participantes (50%) do sexo feminino e 9 participantes (69,2%) do sexo masculino;
- c) Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 21 participantes (67,7%) do sexo feminino e 10 participantes (45,5%) do sexo masculino;
- d) Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 14 participantes (66,7%) do sexo feminino e 9 participantes (50%) do sexo masculino.

Foi realizado o teste exato de Fischer para cada subgrupo em relação ao sexo e não há diferença estatisticamente significativa em nenhum subgrupo podemos inferir que não houve predominância de sexo entre os participantes em cada subgrupo em função da adesão ao ECR e retorno para a coleta.

### 5.1.3 Etnia

Os 125 participantes que iniciaram no ECR quando questionados sobre etnia/cor se autodeclararam de etnia/cor branca, negra, parda ou não informaram. Desses 125 participantes, 92 participantes (73,6%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 25 participantes (20%) parda, 5 participantes (4%) negra e 3 participantes (2,4%) não informaram etnia/cor. Dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e retornaram para coleta após a intervenção, 55 participantes (59,8%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 15 participantes (60%) parda, 2 participantes (40%) negra e 1 participante (33,3%) não informou etnia.

Quando analisamos a variável etnia/cor por grupo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos:

- a) Grupo 1 (G1)**, 14 participantes (11,2%), sendo 11 participantes (78,6%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 2 participantes (14,3%) parda, e 1 participante (7,1%) não informou etnia.
- b) Grupo 2 (G2)**, 19 participantes (15,2%), sendo 14 participantes (73,7%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 4 participantes (21,1%) parda e 1 participante (5,3%) não informou etnia.
- c) Grupo 3 (G3)**, 53 participantes (42,4%), sendo 40 participantes (75,5%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 10 participantes (18,9%) parda e 3 participantes (5,7%) negra.

- d) Grupo 4 (G4)**, 39 participantes (31,2%), sendo 27 participantes (69,2%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 9 participantes (23,1%) parda, 2 participantes (5,1%) negra e 1 participante (2,6%) não informou etnia.

Quando analisamos a variável etnia/cor dos 73 participantes (58,4%) que concluíram a intervenção e aderiram ao ECR e retornaram para coleta por grupo, observamos:

- a) Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), desses 6 participantes (54,5%) se autodeclararam de etnia/cor branca e 1 participante (50%) parda.
- b) Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), desses 9 participantes (64,3%) se autodeclararam de etnia/cor branca e 3 participantes (75%) parda;
- c) Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), desses 23 participantes (57,5%) se autodeclararam de etnia/cor branca, 7 participantes (70%) parda e 1 participante (33,3%) negra.
- d) Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%) desses, 17 participantes (63%) se autodeclararam de etnia branca/cor, 4 participantes (44,4%) parda, 1 participante (50%) negra e 1 participante (100%) não informou etnia.

Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum grupo e, podemos inferir que a etnia/cor dos participantes não influenciou em função da adesão dos participantes ao ECR e retorno para a coleta.

#### 5.1.4 Nível de Instrução

Dos 125 participantes que iniciaram no estudo, 56 participantes (44,8%) com ensino médio completo, 64 participantes (51,2%) ensino médio incompleto e 5 participantes (4%) não informaram nível de instrução. Desses, 73 participantes aderiram ao ECR e retornaram para a coleta, sendo 28 participantes (50%) com ensino médio completo, 43 participantes (67,2%) com ensino médio incompleto e 2 participantes (40%) que não informaram nível de instrução.

Ao analisar a variável nível de instrução por grupo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, iniciaram 14 participantes (11,2%), sendo 4 participantes (28,6%) com ensino médio completo, 8 participantes (57,1%) com ensino médio incompleto e 2 participantes (14,3%) não informaram.
- b) **Grupo 2 (G2)**, 19 participantes (15,2%) 10 participantes (52,6%) com ensino médio completo, 8 participantes (42,1%) com ensino médio incompleto e 1 participante (5,3%) não informou.
- c) **Grupo 3 (G3)**, 53 participantes (42,4%), sendo 25 participantes (47,2%) com ensino médio completo, 27 participantes (50,9%) com ensino médio incompleto e 1 participante (1,9%) não informou.
- d) **Grupo 4 (G4)** 39 participantes (31,2%), sendo 17 participantes (43,6%) com ensino médio completo, 21 participantes (53,8%) com ensino médio incompleto e 1 participante (2,6%) não informou.

Ao analisar a variável nível de instrução por grupo dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram para coleta verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 2 participantes (50%) com ensino médio completo e 5 participantes (62,5%) com ensino médio incompleto;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), sendo 7 participantes (70%) com ensino médio completo e 5 participantes (62,5%) com ensino médio incompleto;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 12 participantes (48%) com ensino médio completo, 18 participantes s (66,7%) com ensino médio incompleto e 1 participante (100%) não informou;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 7 participantes (41,2%) com ensino médio completo, 15 participantes (71,4%) com ensino médio incompleto e 1 participante (100%) não informou.

Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum grupo e, podemos concluir que o nível de instrução dos participantes não influenciou em função da adesão dos participantes ao ECR e retorno para a coleta.

### 5.1.5 Renda Familiar

Na análise de renda familiar, dos 125 participantes que iniciaram no ECR, verificamos 4 participantes (3,2%) com renda familiar entre 6 e 10 salários-mínimos, 101 participantes (80,8%) com renda familiar entre 1 e 5 salários-mínimos, 15 participantes (12%) com renda familiar menor de 1 (um) salário-mínimo e 5 participantes (4%) não informaram renda familiar. Desses, 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e retornaram para a coleta após a intervenção, sendo 2 participantes (50%) com renda familiar entre 6 e 10 salários-mínimos, 58 participantes (57,4%) com renda familiar entre 1 e 5 salários-mínimos, 10 participantes (66,7%) com renda familiar menor de 1 (um) salário-mínimo e, 3 participantes (60%) não informaram renda familiar.

Ao analisar a variável renda familiar por grupo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, 14 participantes (11,2%), sendo 10 participantes (71,4%) com renda entre 1 e 5 salários-mínimos, 3 participantes (21,4%) com renda menor de 1 (um) salário-mínimo e, 1 participante (7,1%) não informou renda familiar;
- b) **Grupo 2 (G2)**, 19 participantes (15,2%), sendo 1 participante (5,3%) com renda familiar entre 6 e 10 salários-mínimos, 14 participantes (73,7%) com renda familiar entre 1 e 5 salários-mínimos, 2 participantes (10,5%) com renda familiar menor de 1 (um) salário-mínimo e, 2 participantes (10,5%) não informaram renda familiar;
- c) **Grupo 3 (G3)**, 53 participantes (42,4%), sendo 2 participantes (3,8%) com renda familiar entre 6 e 10 salários-mínimos, 43 participantes (81,1%) com renda familiar entre 1 e 5 salários-mínimos, 7 participantes (13,2%) com renda familiar menor de 1 (um) salário-mínimo e, 1 participante (1,9%) não informou renda familiar;
- d) **Grupo 4 (G4)** 39 participantes (31,2%), sendo 1 participantes (2,6%) com renda familiar entre 6 e 10 salários-mínimos, 34 participantes (87,2%) com renda familiar entre 1 e 5 salários-mínimos, 3 participantes (7,7%) com renda familiar menor de 1 (um) salário-mínimo e, 1 participantes (2,6%) não informou renda familiar.

Ao analisar a variável renda familiar por grupo dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram para coleta verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 4 participantes (40%) com renda entre 1 e 5 salários-mínimos, 3 participantes (100%) com renda familiar menor de 1 (um) salário-mínimo;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), sendo 1 participantes (100%) com renda entre 6 e 10 salários-mínimos, 8 participantes (57,1%) com renda entre 1 e 5 salários-mínimos, 2 participantes (100%) com renda menor de 1 (um) salário-mínimo e 1 participantes (50%) não informou renda familiar;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 1 participantes (50%) com renda entre 6 e 10 salários-mínimos, 25 participantes (58,1%) com renda entre 1 e 5 salários-mínimos, 4 participantes (57,1%) com renda menor de 1 (um) salário-mínimo e 1 participantes (100%) não informou renda familiar;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 21 participantes (61,8%) com renda entre 1 e 5 salários-mínimos, 1 participante (33,3%) com renda menor de 1 (um) salário-mínimo e 1 participante (100%) não informou renda familiar.

Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum subgrupo e, podemos concluir que a renda familiar dos participantes em cada subgrupo não influenciou em função da adesão dos participantes ao ECR e retorno para a recoleta.

### 5.1.6 Tabagismo

Na análise de tabagismo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos 13 participantes (10,4%) tabagistas, 109 participantes (87,2%) não tabagistas e 3 participantes (2,4%) não informaram sobre tabagismo. Desses, retornaram para recoleta 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR, sendo 10 participantes (76,9%) tabagistas, 62 participantes (56,9%) não tabagistas e 1 participante (33,3%) não informou sobre tabagismo.

Ao analisar a variável tabagismo por grupo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, iniciaram 14 participantes (11,2%), sendo 13 participantes (92,9 %) não tabagistas e 1 participantes (7,1%) não informou sobre tabagismo;
- b) **Grupo 2 (G2)**, iniciaram 19 participantes (15,2%), sendo 1 participante (5,3%) tabagista, 17 participantes (89,5%) não tabagistas e 1 participante (5,3%) não informou sobre tabagismo;

- c) **Grupo 3 (G3)**, iniciaram 53 participantes (42,4%), sendo 8 participantes (15,1%) tabagistas e 45 participantes (84,9%) não tabagistas;
- d) **Grupo 4 (G4)**, iniciaram 39 participantes (31,2%), sendo 4 participantes (10,3%) tabagistas, 34 participantes (87,2%) não tabagistas e, 1 participante (2,6%) não informou sobre tabagismo.

Quando analisamos a variável tabagismo por grupo dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram para coleta verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 7 participantes (53,9%) não tabagistas;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), sendo 1 participantes (100%) tabagista e 11 participantes (64,7%) não tabagistas;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 6 participantes (75%) tabagistas e 25 participantes (55,6%) não tabagistas;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 3 participantes (75%) tabagistas, 19 participantes (55,9%) não tabagistas e 1 participante (100%) não informou sobre tabagismo.

Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum grupo e, podemos inferir que a variável tabagismo em cada grupo não influenciou em função da adesão dos participantes ao ECR e retorno para a coleta.

### 5.1.7 Comorbidades

Na análise sobre a presença de comorbidades dos 125 participantes que iniciaram no estudo verificamos 54 participantes (43,2%) com comorbidades e 71 participantes (56,8%) sem comorbidades. Desses, 73 participantes (58,4%) retornaram para a coleta, sendo 39 participantes (72,2%) com comorbidades e 34 participantes (47,9%) sem comorbidades.

Quando analisamos a variável comorbidades por grupo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, iniciaram 14 participantes (11,2%), sendo 4 participantes (28,6%) com comorbidades e 10 participantes (71,4%) sem comorbidades;
- b) **Grupo 2 (G2)**, iniciaram 19 participantes (15,2%), sendo 12 participantes (63,2%) com comorbidade e 7 participantes (36,8%) sem comorbidades;
- c) **Grupo 3 (G3)**, iniciaram 53 participantes (42,4%), sendo 24 participantes (45,3%) com comorbidade e 29 participantes (54,7%) sem comorbidades;
- d) **Grupo 4 (G4)**, iniciaram 39 participantes (31,2%), sendo 14 participantes (35,9%) com comorbidade e 25 participantes (64,1%) sem comorbidade.

Quando analisamos a variável comorbidades por grupo dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram para coleta verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 2 participantes (50%) com comorbidades e 5 participantes (50%) sem comorbidades;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 participantes (63,2%), sendo 7 participantes (58,3%) com comorbidades e 5 participantes (71,4%) sem comorbidades;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 19 participantes (79,2%) com comorbidades e, 12 participantes (41,4%) sem comorbidade;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 11 participantes (78,6%) com comorbidade e 12 participantes (48%) sem comorbidades.

Quanto à variável Comorbidades, verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa em função da adesão ao ECR ( $P = 0,0107$ , teste de  $X^2$  Pearson), e podemos dizer que os participantes com alguma comorbidade foram mais aderentes ao ECR, concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram em maior proporção para a coleta. Podemos inferir que a presença de comorbidades pode influenciar na adesão ao ECR.

### 5.1.8 Alergias

Na análise quanto à presença ou não de algum tipo de alergia pré-existente (alimentos, medicamentos ou outros) verificadas nos prontuários físicos e eletrônicos dos 125 participantes que iniciaram no estudo, verificamos 15 participantes (12%) com alergia e 110 participantes

(88%) sem alergia. Desses, aderiram ao ECR e retornaram para a coleta 73 participantes (58,4%), sendo 10 participantes (66,7%) com alergia e 63 participantes (57,3%) sem alergia.

Na análise da variável alergias por grupo dos 125 participantes que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, iniciaram 14 participantes (11,2%), sendo 1 participante (7,1%) com alergia e 13 participantes (92,9%) sem alergia;
- b) **Grupo 2 (G2)**, iniciaram 19 participantes (15,2%), sendo 3 participantes (15,8%) com alergia e 16 participantes (84,2%) sem alergia;
- c) **Grupo 3 (G3)**, iniciaram 53 participantes (42,4%), sendo 4 participantes (7,6%) com alergia e 49 participantes (92,5%) sem alergia;
- d) **Grupo 4 (G4)**, iniciaram 39 participantes (31,2%), sendo 7 participantes (17,9%) com alergia e 32 participantes (82,1%) sem alergia.

Em relação à variável alergia por grupo dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram para coleta verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 1 participante (100%) com alergia e 6 participantes (46,2%) sem alergias;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 voluntários (63,2%), sendo 2 participantes (66,7%) com alergia e, 10 participantes (62,5%) sem alergia;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 2 participantes (50%) com alergia e 29 participantes (59,2%) sem alergia;
- d) **Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 5 participantes (71,4%) com alergia e 18 participantes (56,3%) sem alergias.

Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum grupo e, podemos concluir que a variável alergia não influenciou em função da adesão dos participantes ao ECR e retorno para a coleta.

### 5.1.9 Uso de Medicamentos Contínuos

Na análise da variável quanto ao uso de medicamentos contínuos observamos que dos 125 participantes (100%) que iniciaram no ECR, 55 participantes (44%) usam medicamentos

contínuos e 70 participantes (56%) não usam medicamentos contínuos. Desses, 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram para a recoleta, 38 participantes (69,1%) usam medicamentos contínuos e 35 participantes (50%) não usam medicamentos contínuos.

Na análise da variável uso de medicamentos contínuos por grupo dos 125 participantes (100%) que iniciaram no ECR verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, iniciaram 14 participantes (11,2%), sendo 4 participantes (28,6%) usam medicamentos contínuos e 10 participantes (71,4%) não usam medicamentos contínuos;
- b) **Grupo 2 (G2)**, iniciaram 19 participantes (15,2%), sendo 10 participantes (52,6%) usam medicamentos contínuos e 9 participantes (47,4%) não usam medicamentos contínuos;
- c) **Grupo 3 (G3)**, iniciaram 53 participantes (42,4%), sendo 24 participantes (45,3%) usam medicamentos contínuos e 29 participantes (54,7%) não usam medicamentos contínuos;
- d) **Grupo 4 (G4)**, iniciaram 39 participantes (31,2%), sendo 17 participantes (43,6%) usam medicamentos contínuos e 22 participantes (56,4%) não usam medicamentos contínuos.

Em relação a variável uso de medicamentos contínuos dos 73 participantes (58,4%) que aderiram ao ECR e concluíram os 14 dias de intervenção por grupo e retornaram para recoleta, verificamos:

- a) **Grupo 1 (G1)**, retornaram 7 participantes (50%), sendo 2 participantes (50%) usam medicamentos contínuos e 5 participantes (50%) não usam medicamentos contínuos;
- b) **Grupo 2 (G2)**, retornaram 12 voluntários (63,2%), sendo 5 participantes (50%) usam medicamentos contínuos e 7 participantes (77,8%) não usam medicamentos contínuos;
- c) **Grupo 3 (G3)**, retornaram 31 participantes (58,5%), sendo 19 participantes (79,2%) usam medicamentos contínuos e 12 participantes (41,4%) não usam medicamentos contínuos;

- d) Grupo 4 (G4)**, retornaram 23 participantes (59%), sendo 12 participantes (70,6%) usam medicamentos contínuos e, 11 participantes (50%) não usam medicamentos contínuos.

Verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa em relação ao uso de medicamentos contínuos em função da adesão ao ECR ( $P = 0,0492$ , teste de  $X^2$  Pearson), os participantes que fazem uso de medicamentos contínuos foram mais aderentes ao ECR, concluíram os 14 dias de intervenção e retornaram em maior proporção para a coleta e, podemos inferir que essa variável pode influenciar na adesão ao ECR.

## 5.2 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Para inferir associação das variáveis, foi gerado um modelo de Regressão Logística simples para cada variável independente. Para o teste de significância de cada modelo, foi realizado o teste da razão da verossimilhança. Para fins de comparação, também apresentamos os resultados do teste de  $X^2$  de Pearson (figura 9). Para associação entre variáveis qualitativas (com exceção da variável “Idade” que é quantitativa) observamos que o teste de associação de  $X^2$  de Pearson apresentou resultados semelhantes aos da regressão logística.

Verificou-se que há diferença estatisticamente significativa em função da Idade ( $P=0,00149$ , ANOVA de 2 vias e  $P= 0,0013$ , Regressão Logística), os participantes que retornam são mais velhos. Há diferença estatisticamente significativa em função das comorbidades ( $P=0,0057$ , Regressão Logística e  $P=0,0107$ , teste  $X^2$  de Pearson) e os participantes que retornam apresentavam alguma comorbidade confirmada e, há diferença estatisticamente significativa em relação ao uso de medicamentos contínuos ( $P=0,0305$ , Regressão Logística e  $P=0,0492$ , teste  $X^2$  de Pearson) e os participantes que aderiram ao ECR e retornaram para a coleta fazem uso de algum medicamento de uso contínuo (figura 7).

Em relação as variáveis nível de instrução, sexo, tabagismo, alergia, chá (tratamento com chá de marcela ou maçã), etnia, renda familiar e resultado do RT-PCR para COVID-19, não houve diferença estatisticamente significativa e, não influenciaram em relação ao retorno dos participantes para a coleta e, podemos inferir que essas variáveis parecem não influenciar em função da adesão ao ECR.

Diante de evidências científicas de que com o envelhecimento as pessoas apresentam maiores chances de desenvolver comorbidades e, as pessoas com comorbidades geralmente fazem uso de medicamentos contínuos, podemos inferir que essas variáveis, idade,

comorbidades e uso de medicamentos contínuos, tendem a ser preditoras de adesão ao ECR em função do retorno para a recoleta.

Figura 7 - Resultados da associação de variáveis

Variáveis	Regressão Logística			Teste $\chi^2$ de Pearson		
	$\chi^2$	Graus de Liberdade	Valor p	$\chi^2$	Graus de Liberdade	Valor p
Idade	10.30	1	0.0013			
Comorbidade	7.63	1	0.0057	6.51	1	0.0107
Medicamento de Uso Contínuo	4.68	1	0.0305	3.87	1	0.0492
Nível de Instrução	3.66	1	0.0556	2.98	1	0.0846
Sexo	2.63	1	0.1049	2.07	1	0.1504
Tabagismo	2.06	1	0.1514	1.19	1	0.2755
Alergia	0.49	1	0.4840	0.17	1	0.6794
Chá	0.17	1	0.6813	0.05	1	0.8192
Etnia	0.76	2	0.6826	0.78	2	0.6771
Renda familiar	0.59	2	0.7460	0.58	2	0.7494
Teste COVID-19 (RT-PCR)	0.01	1	0.9109	0	1	1

### 5.3 MOTIVOS DE ABANDONO AO ENSAIO CLÍNICO

Nesta primeira etapa a taxa de abandono ao ECR foi 41,6% e, foram identificados dezesseis (16) motivos de desistência (tabela 3). Desses, uma participante desistiu por internação hospitalar e um participante foi a óbito e foram excluídos do ECR. Dos motivos de abandono ao ECR, à interrupção do contato com a equipe de pesquisadores foi a principal causa (42,3%) seguida pelo não atendimento das ligações ou mensagens através do telefone celular.

Tabela 3 - Motivos de não adesão ao ECR

DESISTÊNCIA / MOTIVOS / (N)	Não adesão	
	52	41,60%
Cancelou várias vezes coleta	1	1,92%
Chá provocou náusea	1	1,92%
Contato fornecido não funciona	1	1,92%
Emergência c/ familiar	3	5,77%
Internação hospitalar	1	1,92%
Interrompeu contato	22	42,31%
Medo coletar sangue	1	1,92%
Motivos pessoais	3	5,77%
Não apareceu p/ coleta agendada umt	4	7,69%
Não estava em casa p/ coleta agendada domiciliar	1	1,92%
Não atende celular	5	9,62%
Não quis mais participar	1	1,92%
Óbito	1	1,92%
S/motivo	3	5,77%
Sem tempo	2	3,85%
Viagem	2	3,85%

## 6 DISCUSSÃO

Estudos com plantas medicinais ou compostos derivados de plantas podem ser considerados como promissores de eficácia em busca de tratamento para diversas patologias, inclusive para o tratamento da COVID-19.

Neste ECR observamos que a média de idade dos voluntários neste ECR condiz com a média de idade da maioria da população de Igrejinha, aproximadamente 70% encontra-se na faixa etária entre 15 e 69 anos. A média de idade dos voluntários que estavam com COVID-19 positivo (41,36 anos) também condiz com a média de idade dos indivíduos com COVID-19 confirmados no RS (30 e 39 anos). Podemos inferir que a amostra é homogênea e reflete as características da população de Igrejinha e do RS (SEBRAE/RS 2019); (<https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>, acesso em 06/06/2022).

Diversas evidências referem que idade elevada é fator de risco para COVID-19 mais graves está associada a piores desfechos e maior risco de morte, isto é, quanto maior a idade de uma pessoa infectada por COVID-19 mais chances ela tem de morrer.

Mallapaty e colaboradores (2020) concluíram que a idade é o principal preditor de risco de morte de uma pessoa infectada pelo SARS-CoV-2, por características do sistema imunológico (MALLAPATY, 2020). Akbar e colaboradores (2020) concluíram que o envelhecimento está associado ao aumento da morbidade decorrente de disfunções teciduais

como o aumento da inflamação basal, presente em indivíduos mais velhos e estudos mostram que inflamação excessiva pode inibir a imunidade em idosos infectados com SARS-CoV-2 (AKBAR; GILROY, 2020).

Neste contexto, na faixa etária adulta é comum a manifestação de doenças crônicas tornando fundamental a organização da atenção básica voltada para este público. Em Igrejinha, o modelo de atenção primária à saúde (APS) estabelecido é o preconizado pelo Estado do Rio Grande do Sul (RS) que tem como pressuposto o autocuidado. Em função disso, em 2014, o município criou o projeto sentinela com o intuito de melhorar a taxa de mortalidade prematura, representada pelo indicador número 30 do SISPACTO, taxa relacionada a óbitos por neoplasias malignas, Diabetes Mellitus e doenças do aparelho circulatório e respiratório em indivíduos com menos de 69 anos (Plano Municipal de Saúde de Igrejinha 2022-2025).

Quanto a variável sexo, verificamos que a maioria dos voluntários recrutados neste ECR foi do sexo feminino (52,8%), bem como a maioria que aderiu ao ECR e retornou para a coleta (65,2%) e nossos resultados corroboram com a maioria da população de Igrejinha/RS que é do sexo feminino e podemos inferir que a nossa amostra é homogênea (SEBRAE, 2020).

Algumas evidências referem que a maioria dos pacientes com COVID-19 na China é do sexo masculino e diferenças importantes foram encontradas na resposta imune durante a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes do sexo masculino e feminino, podendo estar relacionadas a maior suscetibilidade dos homens à COVID-19 (MALLAPATY, 2020; TAKAHASHI; ELLINGSON; WONG; ISRAELOW *et al.*, 2020).

No relatório de saúde global por sexo desagregado para casos de COVID-19 de novembro de 2021, na região das Américas, são verificadas diferenças em relação ao sexo, semelhantes ao que é visto globalmente, sendo que o sexo masculino é menos testado têm menos casos de COVID-19 positivos confirmados, mas representam mais internações (55%), mais internações em UTI (60%) e mais mortes (58%) do que o sexo feminino (Disponível em: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/resources>. Acesso em 04/04/2022).

Em relação a variável etnia Mallapaty e colaboradores (2020), referem que na Inglaterra pacientes e etnia/raça negra e asiática tem mais probabilidade de morrer ou ser hospitalizado pela COVID-19 (MALLAPATY, 2020). Rentsch e colaboradores (2020) concluíram que indivíduos de etnia/raça negra e hispânica estão enfrentando uma carga excessiva de infecção por SARS-CoV-2 não explicadas por condições médicas subjacentes aos cuidados que recebem ou onde residem. Este estudo sugere que é necessário e urgente a adaptação de estratégias para

conter e prevenir novos surtos em comunidades de minorias raciais e étnicas (MALLAPATY, 2020; RENTSCH; KIDWAI-KHAN; TATE; PARK *et al.*, 2020).

Em relação ao nível de instrução dos participantes deste ECR, a maioria dos tem ensino médio incompleto e foi à maioria que aderiu ao ECR e retornou para a coleta. Nossos resultados refletem as características de nível de escolaridade da população de Igrejinha, onde a maioria apresenta ensino médio incompleto (SEBRAE/RS 2020).

Rezende e colaboradores (2020) demonstraram uma variação de 34,0% (53 milhões) a 54,5% (86 milhões) em relação ao nível de escolaridade no Brasil, e que adultos menos escolarizados apresentam prevalência duas vezes maior de fator de risco à COVID-19 quando comparados aos com nível superior e, segundo eles, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Rio Grande do Sul foram os estados mais vulneráveis em termos absolutos e relativos de adultos em risco a contrair COVID-19, demonstrando que a proporção e o número total de adultos em risco de COVID-19 grave no Brasil são altos.

Em relação à variável renda familiar dos voluntários neste ECR os resultados refletem as características renda mensais média da população de Igrejinha (SEBRAE/RS 2020).

Em relação à variável tabagismo, não foram encontrados dados oficiais em relação a tabagismo no município de Igrejinha/RS. Porém, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o tabagismo é considerado o maior fator de risco evitável de adoecimento e morte no mundo e, está relacionado a desfechos mais graves da COVID-19, além da facilidade de transmissão e contágio por coronavírus pelo compartilhamento de cigarro (Disponível em: <https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/tabagismo-e-coronavirus>. Acesso em: 05/03/22).

Em relação à variável comorbidade vários estudos referem que pacientes com câncer preexistente, doenças crônicas, doenças respiratórias e cardíacas, entre outros, tendem a desenvolver mais complicações pela COVID-19. Liu e colaboradores (2020) concluem que pacientes de meia-idade e idosos com comorbidades associadas são mais suscetíveis a insuficiência respiratória e podem ter um pior prognóstico da COVID-19.(LIU; FANG; DENG; LIU *et al.*, 2020).

Souza e colaboradores (2021) demonstraram um mau prognóstico da COVID-19 associado à presença de uma ou mais comorbidades entre as quais destacam cardiopatias, principalmente associadas à idade elevada corroborando com a literatura.

Escosteguy e colaboradores (2021), num estudo seccional de casos suspeitos de COVID-19 internados em um hospital federal do Rio de Janeiro, associaram os óbitos pela COVID-19 à elevação da idade, à prevalência de comorbidades, à presença de neoplasias e ao

uso de suporte ventilatório invasivo. Vários autores encontraram resultados que confirmam que o aumento da idade, residência em asilo, câncer preexistente, doença crônica, doenças respiratórias e cardíacas são condições predisponentes para contrair COVID-19 entre adultos de meia-idade e idosos. (VILA-CÓRCOLES; OCHOA-GONDAR; SATUÉ-GRACIA; TORRENTE-FRAGA *et al.*, 2020)

Em relação à variável alergia a maioria dos estudos relacionados foi realizada em crianças. Beken e colaboradores (2021) concluíram que asma e doenças alérgicas parecem não serem fatores de risco para hospitalização de crianças com COVID-19 (BEKEN; OZTURK; AYGUN; AYDOGMUS *et al.*, 2021).

Para Vila-Córcoles e colaboradores (2020), o uso de medicamentos anti-histamínicos em pacientes com alergias podem ser ferramentas complementares na proteção parcial às complicações pela COVID-19 (VILA-CÓRCOLES; OCHOA-GONDAR; SATUÉ-GRACIA; TORRENTE-FRAGA *et al.*, 2020).

Em relação à variável Uso de Medicamentos contínuos, segundo Tavares e colaboradores (2013) em torno de 80% da população maior de 60 anos, utiliza pelo menos um medicamento de uso contínuo diariamente.

Há diversas evidências de que pacientes que usam medicamentos contínuos, tendem a apresentar maior risco de COVID-19 grave e, Vila-Córcoles e colaboradores (2020) referem que há falta de dados que relatam a possível influência do uso prévio medicamentos de uso contínuo sobre o risco de desenvolver COVID-19 grave e, referem ainda que pacientes que receberam diuréticos apresentaram risco aumentado para desenvolvimento da COVID-19 grave (VILA-CÓRCOLES; OCHOA-GONDAR; SATUÉ-GRACIA; TORRENTE-FRAGA *et al.*, 2020).

Segundo Tavares e colaboradores (2013) diversos fatores são significativamente associados à baixa adesão aos medicamentos por pacientes com DCNT, entre eles a idade (entre 65 a 74 anos), não ter plano de saúde, ter que comprar (totalmente ou em parte) os medicamentos, ter três ou mais morbidades, possuir incapacidade instrumental para a vida diária e usar três ou mais medicamentos (TAVARES; BERTOLDI; THUMÉ; FACCHINI *et al.*, 2013).

SANTOS e colaboradores (2005), referem que vários fatores estão associados a baixa adesão aos tratamentos medicamentosos, como sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade, nível socioeconômico, cronicidade e assintomatologia das doenças, crenças, hábitos culturais e de vida, compreensão da seriedade do problema, desconhecimento, experiência com a doença, contexto familiar, conceito saúde-doença, autoestima, custo do tratamento, efeitos indesejáveis,

esquemas complexos, qualidade de vida, política de saúde, acesso, distância, tempo de espera e de atendimento e, relacionamento com equipe de saúde e, sugerem que a adesão ao tratamento medicamentoso deve ser apreciada com vista a esses fatores.

DELGADO e colaboradores (2001), referem que a não adesão aos tratamentos constitui provavelmente a causa mais importante de insucesso das terapêuticas, introduzindo disfunções no sistema de saúde pelo aumento da morbidade e mortalidade.

Apesar de ser difícil mensurar taxas de adesão a tratamentos crônicos ou a ECR, alguns estudos referem que taxa de adesão a ensaios clínicos com voluntários portadores de doenças crônicas estão entre 43% a 78%, taxas de adesão ao uso de medicamento em ensaios clínicos da indústria farmacêutica entre 40% a 90% e a taxa de adesão aos tratamentos de longa duração geralmente fica abaixo dos 50%. Diante da escassez de índices de adesão a tratamentos medicamentosos e da adesão de voluntários aos ensaios clínicos randomizados, é necessário entender quais fatores podem afetar a adesão (Delgado *et al.*, 2001).

BARBOSA e colaboradores (2006), referem que entre 40% a 60% dos pacientes com prescrição de anti-hipertensivos não fazem uso dos medicamentos prescritos e, que a não adesão ainda é maior quando relacionada a mudanças de estilos de vida, como dieta, atividade física, cessação do tabagismo, etilismo etc.

R.R. Martins e colaboradores (2016) identificaram vários fatores potencialmente capazes de interferir na adesão do paciente às recomendações do médico, incluindo idade, sexo, polifarmácia, renda, presença de cuidadores, escolaridade e diagnóstico e, demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre o uso de plantas medicinais e a não adesão aos medicamentos em idosos não institucionalizados.

Desde o início da COVID-19, numerosos ensaios clínicos vêm sendo realizados para descobrir tratamentos para a doença e, uma preocupação está relacionada à adesão dos voluntários aos ECR para evitar possíveis vieses nos resultados dos estudos.

Resultados de estudos no Japão, Noruega, Estados Unidos, China, Alemanha, Gâmbia, Seychelles, Grécia e Eslováquia apresentaram os respectivos índices de adesão à medicação de 65%, 58%, 51%, 43%, 32,3%, 27%, 26%, 15% e 7%, sendo a média de adesão nesses ensaios clínicos de 43% a 78% para pacientes portadores de doenças crônicas, cuja meta seria de ao menos 80% (WHO, 2003; BARBOSA et al, 2006, (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005)).

Silveira e colaboradores (2010) num estudo de coorte histórico que avaliou a taxa adesão dos pacientes de ensaios clínicos randomizados (ECR) da indústria farmacêutica na área de cardiologia, concluíram que pacientes em estudos com seguimento mais longo e maior número de comprimidos apresentam prejuízos na adesão e, que voluntários não aderentes ao

medicamento de estudo ou ao placebo têm pior prognóstico quando comparados aos aderentes e, segundo eles, a adesão à medicação do estudo e ao placebo são preditores de melhores resultados clínicos (SILVEIRA; DE SOUZA; GOLDMEIER; DA SILVA *et al.*, 2010).

LIMA e colaboradores (2017) demonstraram maiores taxas de adesão entre pacientes com ensino superior completo ( $P = 0,0344$ ) em estudos clínicos multicêntricos. E referem que nos ensaios clínicos em busca de novos medicamentos é fundamental ter boa adesão à intervenção para garantir a confiabilidade dos resultados e que altos índices de adesão são relacionados à melhor prognóstico e menor índice de mortalidade, tanto para os voluntários que recebem o princípio ativo, como para os que recebem placebo.

FERREIRA e colaboradores (2019) referem que projetar estudos clínicos com cuidado, treinar as equipes, implementar procedimentos de qualidade de dados e desenvolver mecanismos para contatar os participantes constantemente podem ser estratégias para evitar a falta de dados e a perda de seguimento. No entanto, existem situações em que os investigadores podem não superar problemas relacionados a dados perdidos e, em alguns casos, perdas de seguimento de 20%, podem resultar em vieses graves (FERREIRA; PATINO, 2019).

STRUSBERG e colaboradores (2004) concluíram que alto número de comprimidos diários e baixa frequência de consultas possam contribuir para a perda de pacientes e, devem ser consideradas situações pessoais dos participantes de ECR que podem influenciar o abandono em ECR, como retorno à consulta na rede privada, distância até o consultório, efeitos adversos dos medicamentos, etc.

TSIOGKAS e colaboradores 2021, numa revisão sistemática sobre o efeito de açafrão em pacientes com doenças reumáticas, referem que a avaliação a taxa de adesão ao tratamento é uma das limitações metodológicas dos ECR e, relatam que 40% dos ECR incluídos neste estudo relatam avaliar taxas de adesão porém não apresentam as taxas (TSIOGKAS; GRAMMATIKOPOULOU; GKIOURAS; ZAFIRIOU *et al.*, 2021).

Devido à dificuldade de mensurar adesão de pacientes ao tratamento medicamentoso e a escassez de índices de adesão de participantes de ensaios clínicos randomizados com plantas medicinais e fitoterápicos, conhecer as características da população dos ECR é uma estratégia importante para identificar fatores que podem afetar na adesão aos tratamentos e aos ECR.

## **7 CONCLUSÕES**

Nossos resultados demonstram que houve diferença em relação a presença de comorbidades e uso de medicamentos contínuos associados a idade elevada e, podemos inferir

que essas variáveis tendem a ser preditoras de adesão ao ECR. Nossos resultados refletem as características da população de Igrejinha, demonstrando que a amostra foi homogênea e a randomização adequada. Diante da escassez de evidências de mensuração de adesão em ECR, pode ser uma estratégia importante a construção de protocolos específicos para cada ECR para evitar a perda de seguimento e melhorar os índices de adesão aos ECR.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Bruna S. Almeida et al. Educação do campo e a pesquisa em ensino de ciências. In: ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM EDUCAÇÃO EM CIÊNCIAS, 12., 2019, Natal. Anais [...]. Rio de Janeiro: ABRAPEC, 2019. 8 p. Disponível em: <http://abrapecnet.org.br/enpec/xii-enpec/anais/resumos/1/R1789-1.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2021.
- AFZAL, S.; AHMAD, H. I.; JABBAR, A.; TOLBA, M. M. *et al.* Use of Medicinal Plants for Respiratory Diseases in Bahawalpur, Pakistan. *Biomed Res Int*, 2021, p. 5578914, 2021.
- AGARWAL, A.; ROCHWERG, B.; LAMONTAGNE, F.; SIEMIENIUK, R. A. *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*, 370, p. m3379, Sep 4 2020.
- AKBAR, A. N.; GILROY, D. W. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*, 369, n. 6501, p. 256-257, Jul 17 2020.
- AMOROS, M.; SIMÕES, C. M.; GIRRE, L.; SAUVAGER, F. *et al.* Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod*, 55, n. 12, p. 1732-1740, Dec 1992.
- BARATA, L. E. S. et al. Plantas Mediciniais Brasileiras. I. *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.(Macela). *Revista Fitos*, v. 4, n. 01, p. 120-125, 2009.
- BARBOSA, Rachel Gabriel Bastos; LIMA, Nereida Kilza da Costa. Índices de adesão ao tratamento anti-hipertensivo no Brasil e mundo. *Rev Bras Hipertens*, v. 13, n. 1, p. 35-8, 2006.
- BEKEN, B.; OZTURK, G. K.; AYGUN, F. D.; AYDOGMUS, C. *et al.* Asthma and allergic diseases are not risk factors for hospitalization in children with coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 126, n. 5, p. 569-575, May 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 160 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 25).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E. I. E. D. D. A. F. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde: 148 p. 2006.

BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde 2006.

CARINI, J. P. Achyrobichalcona obtida a partir de Achyrocline satureioides (Lam.) DC. Asteraceae: Isolamento, Caracterização, Complexação com Ciclodextrina e Avaliação da Atividade Antitumoral. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas 2013.

CARINI, J. P.; KAISER, S.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V. L. Development, optimisation and validation of a stability-indicating HPLC method of achyrobichalcone quantification using experimental designs. *Phytochem Anal*, 24, n. 3, p. 193-200, May-Jun 2013.

CHAN, J. F.; KOK, K. H.; ZHU, Z.; CHU, H. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9, n. 1, p. 221-236, 2020.

CHUNG, J. Y., THONE, M. N., & KWON, Y. J. (2021). COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced drug delivery reviews*, 170, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.011>

CHUNG, J. Y.; THONE, M. N.; KWON, Y. J. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*, 170, p. 1-25, Mar 2021.

CLEMENTI, N.; GHOSH, S.; DE SANTIS, M.; CASTELLI, M. *et al.* Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev*, 34, n. 3, Jun 16 2021.

DELGADO, A. B., & LIMA, M. L. (2001). Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia Saúde & Doenças*; 2(2), 81-100.

DHAMA, K.; KHAN, S.; TIWARI, R.; SIRCAR, S. *et al.* Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*, 33, n. 4, Sep 16 2020.

ELIASSON, L.; CLIFFORD, S.; MULICK, A.; JACKSON, C. *et al.* How the EMERGE guideline on medication adherence can improve the quality of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*, 86, n. 4, p. 687-697, Apr 2020.

ESCOSTEGUY, Claudia Caminha *et al.*, COVID-19: estudo seccional de casos suspeitos internados em um hospital federal do Rio de Janeiro e fatores associados ao óbito hospitalar. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 30, n. 1, 2021. (Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php> Acesso em: 03 ago. 2022. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742021000100023>).

FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. Loss to follow-up and missing data: important issues that can affect your study results. *J Bras Pneumol*, 45, n. 2, p. e20190091, Apr 25 2019.

GARLET, T. M. B. Plantas medicinais nativas de uso popular no Rio Grande do Sul. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA RS: UFSM. 2019.

GOMES, Inês. Instrumentos, objetos e coleções como fontes para a história do ensino das ciências. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 1211-1222, out.-dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702019000400011>. Acesso em: 10 jun. 2021.

GREENWOOD, B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369, n. 1645, p. 20130433, 2014.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, n. 10223, p. 497-506, Feb 15 2020.

KHADKA, D.; DHAMALA, M. K.; LI, F.; ARYAL, P. C. *et al.* The use of medicinal plants to prevent COVID-19 in Nepal. *J Ethnobiol Ethnomed*, 17, n. 1, p. 26, Apr 8 2021.

LAUREANO, M.F.M. Avaliação do Monitoramento Contínuo na Adesão de Voluntários a Produto Investigacional em Ensaios Clínicos Randomizados. 2013. 111f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – Brasília – 2013.

LIANG, Z.; HU, H.; LI, J.; YAO, D. *et al.* Advancing the Regulation of Traditional and Complementary Medicine Products: A Comparison of Five Regulatory Systems on Traditional Medicines with a Long History of Use. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, p. 5833945, 2021.

LIU, K.; FANG, Y. Y.; DENG, Y.; LIU, W. *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*, 133, n. 9, p. 1025-1031, May 5 2020.

LUCA, Anelise G. *et al.* A Química e a Biologia num projeto interdisciplinar. *In: SANTOS, Aparecida S.; RIBEIRO, Marcus E. M. (org.). Ensino de ciências: reflexões e diálogos*. Rio do Sul: Unidavi, 2015. p. 51-63.

MALLAH, S. I.; GHORAB, O. K.; AL-SALMI, S.; ABDELLATIF, O. S. *et al.* COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 20, n. 1, p. 35, May 18 2021.

MALLAPATY, S. The coronavirus is most deadly if you are older and male - new data reveal the risks. *In: Nature*. England, 2020. v. 585, p. 16-17.

MARTINS, R.R., Duarte Farias, A., Russel Martins, R. and Gouveia Oliveira, A. (2016), Influence of the use of medicinal plants in medication adherence in elderly people. *Int J Clin Pract*, 70: 254-260. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12773>

MENDIETA, M. D. C.; HECK, R. M.; CEOLIN, S.; SOUZA, A. D. Z. D. *et al.* Medicinal plants indicated for flu and colds in the South of Brazil. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 17: 1-8. p. 2015.

MORESCO, K. S.; SILVEIRA, A. K.; SCHNORR, C. E.; ZEIDÁN-CHULIÁ, F. *et al.* Supplementation with *Achyrocline satureioides* Inflorescence Extracts to Pregnant and Breastfeeding Rats Induces Tissue-Specific Changes in Enzymatic Activity and Lower Neonatal Survival. *Biomedicines*, 5, n. 3, Aug 29 2017.

NUNES, B. P.; CAMARGO-FIGUERA, F. A.; GUTTIER, M.; DE OLIVEIRA, P. D. *et al.* Multimorbidity in adults from a southern Brazilian city: occurrence and patterns. *Int J Public Health*, 61, n. 9, p. 1013-1020, Dec 2016.

OPAS, O. P.-A. D. S. COVID-19 Manejo Clínico. Orientação dinâmica 25 de janeiro de 2021 OMS, O. M. D. S.: Disponível sob a licença CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0008. 2021.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 353, n. 5, p. 487-497, Aug 4 2005.

PIAGET, Jean. *Epistemologia genética*. 4. ed. São Paulo: Martins Fontes, 2012.

PIMENTEL RMM, Daboin BEG, Oliveira AG, Macedo Jr H. The dissemination of COVID-19: an expectant and preventive role in global health. *J Hum Growth Dev*. 2020; 30(1):135-140. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9976>

RENTSCH, C. T.; KIDWAI-KHAN, F.; TATE, J. P.; PARK, L. S. *et al.* Patterns of COVID-19 testing and mortality by race and ethnicity among United States veterans: A nationwide cohort study. *PLoS Med*, 17, n. 9, p. e1003379, Sep 2020.

RETTA, D.; DELLACASSA, E.; VILLAMIL, J.; SUÁREZ, S. A. *et al.* Marcela, a promising medicinal and aromatic plant from Latin America: A review. *Industrial Crops and Products*.: 2012 Elsevier B.V. All rights reserved. 38 27-38 p. 2012.

REZENDE, L.F.M., Thome, B., Schweitzer, M.C., Souza-Júnior, P.R.B. de and Szwarcwald, C.L. 2020. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 54, (Jun. 2020), 50. DOI:<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002596>

RIO GRANDE DO SUL, R. Lei nº 11.858, de 05 de dezembro de 2002. Institui a Planta Medicinal Símbolo do Estado do Rio Grande do Sul e dá outras providências. *Diário Oficial do Estado do Rio Grande do Sul, PortoAlegre*, 05 de dezembro de 2002. 2002.

SABINI, M. C.; CARIDDIA, L. N.; ESCOBARA, F. M.; MAÑAS, F. *et al.* Potent inhibition of Western Equine Encephalitis virus by a fraction rich in flavonoids and phenolic acids obtained from *Achyrocline satureioides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia [online]*. v. 26, n. 5 pp. 571-578. . 26 2016.

SABINI, M. C.; ESCOBAR, F. M.; TONN, C. E.; ZANON, S. M. *et al.* Evaluation of antiviral activity of aqueous extracts from *Achyrocline satureioides* against Western equine encephalitis virus. *Nat Prod Res*, 26, n. 5, p. 405-415, 2012.

SABINI, MARÍA CAROLA et al. Potent inhibition of Western Equine Encephalitis virus by a fraction rich in flavonoids and phenolic acids obtained from *Achyrocline satureioides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* [online]. 2016, v. 26, n. 5 [Accessed 3 August 2022], pp. 571-578. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.05.004>>. ISSN 1981-528X. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.05.004>.

SABINI, MARÍA CAROLA, FRANCO MATÍAS ESCOBAR, CARLOS EUGENIO TONN, SILVIA MATILDE ZANON, MARTA SILVIA CONTIGIANI & LILIANA INÉS SABINI (2012) Avaliação da atividade antiviral de extratos aquosos de *Achyrocline satureioides* contra o vírus da encefalite equina ocidental, *Natural Product Research*, 26:5, 405-415, DOI: 10.1080/14786419.2010.490216.

SANTOS, ZM, FROTA, MA, CRUZ, D., & HOLANDA, SD (2005). Adesão do cliente hipertenso ao seu tratamento: uma análise com abordagem interdisciplinar. *Texto & Contexto Enfermagem*, 14 , 332-340.

SEBRAE/RS–Serviço de Apoio às Micro e Pequenas Empresas do Rio Grande do Sul Rua Sete de Setembro, 555–Bairro Centro–CEP 90010-190–Porto Alegre/RS Telefone: 0800 570 0800 Homepage: [www.sebraers.com.br](http://www.sebraers.com.br)–E-mail: [info@sebraers.com.br](mailto:info@sebraers.com.br)

SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL, S. R. Portaria SES/RS 588/2017. Institui a Relação Estadual de Plantas Medicinais de interesse do Sistema Único de Saúde no Rio Grande do Sul e listas complementares. Porto Alegre, 05 de dezembro de 2017 2017.

SILVEIRA, L. C.; DE SOUZA, E. N.; GOLDMEIER, S.; DA SILVA, A. F. *et al.* [Adherence to appointments and medication treatment of patients from randomized clinical trials of the industry]. *Rev Gaucha Enferm*, 31, n. 3, p. 423-427, Sep 2010.

SIMÕES, C. M. D. O.; SCHENKEL, E. P.; BAUER, L.; LANGELOH, A. PHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS ON *ACHYROCLINE SATUREIODES* (LAM.) DC., COMPOSITAE *Journal of Ethnopharmacology* 1988.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA – SBPC. Lançamento oficial da 71ª Reunião Anual da SBPC é realizado na UFMS. São Paulo, 2019. Disponível em: <http://portal.sbpcnet.org.br/noticias/lancamento-oficial-da-71a-reuniao-anual-da-sbpc-realizado-na-ufms>. Acesso em: 07 mar. 2019.

TAKAHASHI, T.; ELLINGSON, M. K.; WONG, P.; ISRAELOW, B. *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588, n. 7837, p. 315-320, Dec 2020.

TAVARES, N. U.; BERTOLDI, A. D.; THUMÉ, E.; FACCHINI, L. A. *et al.* [Factors associated with low adherence to medication in older adults]. *Rev Saude Publica*, 47, n. 6, p. 1092-1101, Dec 2013.

TSIOGKAS, S. G.; GRAMMATIKOPOULOU, M. G.; GKIOURAS, K.; ZAFIRIOU, E. *et al.* Effect of *Crocus sativus* (Saffron) Intake on Top of Standard Treatment, on Disease Outcomes and Comorbidities in Patients with Rheumatic Diseases: Synthesis without Meta-Analysis (SWiM) and Level of Adherence to the CONSORT Statement for Randomized

Controlled Trials Delivering Herbal Medicine Interventions. **Nutrients**, 13, n. 12, Nov 27 2021.

VILA-CÓRCOLES, A.; OCHOA-GONDAR, O.; SATUÉ-GRACIA, E. M.; TORRENTE-FRAGA, C. *et al.* Influence of prior comorbidities and chronic medications use on the risk of COVID-19 in adults: a population-based cohort study in Tarragona, Spain. *BMJ Open*, 10, n. 12, p. e041577, Dec 10 2020.

YANG, Y.; ISLAM, M. S.; WANG, J.; LI, Y. *et al.* Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *Int J Biol Sci*, 16, n. 10, p. 1708-1717, 2020.

ZHU, W. J.; ZHOU, X.; CAO, J.; SHI, Y. The effectiveness and safety of Tanreqing Injection combined with ganciclovir on the treatment of respiratory syncytial virus pneumonia in children: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 99, n. 38, p. e22356, Sep 18 2020.

## ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

### ANEXO B

#### ANEXO B-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

##### Dados de identificação do participante (paciente)

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_ R.G.: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado (a) para participar como voluntário (a) de um projeto de pesquisa. Vamos usar um conjunto de procedimentos aceitos pela ciência para avaliar a evolução da infecção respiratória, assim esperamos aumentar o conhecimento científico. Estas descobertas podem não trazer benefícios diretos ao participante da pesquisa, contudo podem no futuro ser úteis para muitas pessoas, já que os chás são utilizados pela população e se houver conhecimento científico sério poderão ser considerados até com indicação por um médico.

Para decidir se aceita ou não participar deste projeto, leia cuidadosamente as informações abaixo sobre os procedimentos, benefícios e riscos, tendo qualquer dúvida, pergunte. Após compreender o projeto de pesquisa e havendo seu interesse em participar, será solicitada a sua rubrica (iniciais do seu nome) em todas as páginas e a assinatura na última página deste documento em duas vias. Uma via ficará com você e a outra com o pesquisador responsável, que será arquivada.

##### Dados sobre o projeto de pesquisa

1. Nome do projeto: "Estratégia etnofarmacológica no manejo de infecções respiratórias virais, como na COVID-19: eficácia e segurança"

Pesquisadora Responsável: Profa. Ionara Rodrigues Siqueira - Professora do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

O nosso grupo de pesquisa tem o objetivo de estudar plantas, neste trabalho, chás de plantas ricas em compostos chamados polifenóis ou compostos fenólicos, para responder à comunidade se podem ser ajudar no tratamento de infecções respiratórias causadas por vírus. Vamos avaliar o efeito dos chás de plantas ricas em compostos chamados polifenóis ou compostos fenólicos, de maçã desidratada e macela (ou marcela), sobre sintomas de infecção respiratória induzidos pelos vírus e vamos estudar qual ação pode estar ocorrendo no organismo.

2. Consideramos que o risco da pesquisa é moderado, pois há um desconforto na coleta das amostras (nasal, saliva e sangue) mas os chás são utilizados amplamente pela população, de maçã desidratada e macela (ou marcela), e não há descrição de que são tóxicos na literatura científica.
3. O projeto terá uma duração para você de duas semanas e uma duração total para os pesquisadores de, no mínimo, três anos.

4. O(s) senhor(a) teve diagnóstico de infecção respiratória viral. Vários vírus podem induzir essas infecções, como o vírus da gripe, o do resfriado e o novo coronavírus da COVID-19. Vamos usar o resultado de detecção do coronavírus para comparar o efeito dos chás em pacientes que apresentarem com os que não apresentarem o coronavírus nas suas amostras. Também com um tipo de cotonete, será coletado o material da sua língua para avaliar uma proteína que temos em várias células do corpo, e que, conforme artigos científicos, é usada para o coronavírus entrar nas células. Ainda, precisaremos de sua saliva e sangue no primeiro dia, no dia em que os sintomas cessarem e após as duas semanas de uso dos chás para estudarmos os mecanismos que podem estar acontecendo tanto da infecção quanto dos chás. Para acompanharmos os sintomas, precisaremos que você responda hoje algumas perguntas e também diariamente como você está (por exemplo, temperatura corporal, febre, tosse, dor) com o uso de um aplicativo no celular ou com um questionário impresso. Você poderá escolher o que for mais cômodo. Neste aplicativo ou por telefone você deverá informar a equipe de pesquisadores que os sintomas cessaram para que possamos agendar as coletas.
5. Você terá a coleta de material, por um enfermeiro da Unidade de Saúde para a rotina (você já faria esse teste) do seu diagnóstico, onde as amostras são coletadas utilizando um tipo de cotonete (chamado de suabe) da sua nasofaringe (nariz) e da orofaringe (garganta), que é indolor, mas pode ser um pouco incômodo. Também com outro tipo de cotonete, um profissional da equipe de pesquisa – enfermeiro ou biomédico - coletará material da sua língua como uma raspadinha para tirar células superficiais e coletará uma amostra de sua saliva. Para a coleta da saliva, você cuspirá num frasco que será fornecido. Ainda, se você aceitar participar deste estudo, será coletado sangue, de forma igual às coletas para outros exames de rotina, chamada punção venosa para coleta de 16 mL (cerca de 1 colher de sopa) de sangue, o que pode causar incômodo, dor, sangramento, hematoma e, em casos mais raros, infecção.
6. Ainda poderá ser incômodo responder diariamente o questionário, o que tomará seu tempo entre 5-10 minutos, mas lembre-se que será determinante para analisarmos cientificamente os resultados. Ainda o preparo, duas vezes ao dia durante 14 dias, dos chás poderá ser incômodo.
7. Caso tenha alguma dúvida ou para qualquer contato urgente sobre o uso dos chás que necessite fazer, poderá telefonar gratuitamente ou enviar mensagem de texto para o número (*a definir*) e/ou se dirigir a sua Unidade de Saúde.
8. No momento, não temos dados disponíveis sobre a ação dessas plantas em pessoas, assim existe a possibilidade de que não haja benefício direto para o(a) senhor(a). Também por isso precisamos da sua colaboração e para isso solicitamos que durante o período de tratamento não faça uso de outros chás, além dos fornecidos pela equipe de pesquisa. O estudo precisa avaliar um grande número de pessoas para concluir a ação benéfica ou não, o que pode demorar muitos anos.
9. Ao final da pesquisa, as respostas/os questionários físicos ou pelo Aplicativo serão mantidos em arquivo e as amostras que restarem serão mantidas congeladas por pelo menos 5 anos e se você concordar poderemos utilizar para novas avaliações sobre o efeito do tratamento. Se você concordar com o armazenamento,

conforme Resolução CNS 441/2011, novos objetivos deverão ser analisados por um Comitê de Ética em Pesquisa e o você poderá ser contatado para consentir novamente.

10. Como descrito acima, sua participação é essencial para o estudo. Assim, faça um X se você concordar com os itens abaixo:
- ( ) Aceito que minhas amostras restantes sejam armazenadas para investigações futuras.
- ( ) Aceito que os pesquisadores olhem o prontuário e/ou questionem a equipe de saúde.
11. O(a) senhor(a) é livre para decidir por participar ou não do estudo, e sua recusa não implicará em prejuízo a seu atendimento na Unidade de Saúde. Deixamos claro que a qualquer momento você poderá desistir de participar da pesquisa e retirar seu consentimento sem qualquer prejuízo. Não haverá despesa para sua participação neste projeto. O senhor receberá uma via deste termo de consentimento, sendo que a qualquer momento o seu consentimento em participar deste estudo poderá ser retirado. Todas as informações obtidas estarão à sua disposição se assim desejar.
12. As informações coletadas neste estudo serão publicadas com finalidade científica de forma anônima, ou seja, sem divulgação de nomes ou outra forma de identificação das pessoas envolvidas. As informações coletadas serão divulgadas em conjunto, a fim de garantir o sigilo, impedindo a sua identificação. Todos os formulários receberão códigos, sem registro do nome do participante, sendo as informações guardadas sob a responsabilidade do pesquisador principal.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada, bem como o uso dos chás, responder a questionários e do procedimento de coleta de amostras a que serei submetido(a). Recebi uma via deste termo de consentimento bem como a garantia de resposta a dúvidas ou esclarecimentos relacionados à pesquisa e da segurança da confidencialidade dos dados obtidos.

**Local e data:** \_\_\_\_\_

**Paciente ou responsável (nome legível):** \_\_\_\_\_

**Assinatura do paciente ou responsável:** \_\_\_\_\_

Nome do Pesquisador que aplicou o TCLE (nome legível): \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador que aplicou o TCLE: \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável: Profª. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira (Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, telefone (51) 33083121,

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ANEXO B – QUESTIONÁRIOS 1 E 2

## ANEXO E

## Questionário

**Estratégia etnofarmacológica no manejo de infecções respiratórias virais, como na COVID-19: eficácia e segurança**

**Apresentação:** O aplicativo faz parte de pesquisas que têm finalidade melhorar o conhecimento sobre o desenvolvimento da COVID-19 com intuito de avaliarmos possíveis estratégias terapêuticas para alívio dos sintomas de COVID-19.

O questionário presente no aplicativo é dividido em duas partes, sendo que a primeira parte levará aproximadamente 5 minutos e será respondida uma vez só. Já a segunda parte terá que ser respondida diariamente e tomará aproximadamente 2 minutos para responder. Caso não se sinta à vontade ou não saiba, não há necessidade de responder todas as questões.

QUESTIONÁRIO				
Características e Histórico do paciente				
Parte 1				
Identificador (Iniciais):				
Telefone celular:				
Data de Nascimento: (dia/mês/ano)				
Renda familiar:	<input type="checkbox"/> menos de 1 salário	<input type="checkbox"/> 2 a 5 salários	<input type="checkbox"/> 6 a 10 salários	<input type="checkbox"/> mais de 11 salários
Nível de instrução:	<input type="checkbox"/> fundamental incompleto	<input type="checkbox"/> fundamental completo	<input type="checkbox"/> médio completo	<input type="checkbox"/> superior completo
Profissão:				
Se é da área da saúde em contato com pacientes com COVID-19:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
Altura	_____ (m)			
Peso	_____ (kg)			
Etnia	<input type="checkbox"/> branco	<input type="checkbox"/> preto	<input type="checkbox"/> Pardo	<input type="checkbox"/> vermelho
	<input type="checkbox"/> amarelo			
Gênero	<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino		
<b>Caso selecione feminino:</b>				
Teve menopausa	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	Idade da menopausa	
Utiliza anticoncepcional	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	Qual?	
<b>Tabagismo</b>				
Fuma?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
Com que idade começou a fumar?				
Quantos cigarros fuma por dia?				
Mora com alguém que fuma?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
<b>Alimentação</b>				
<input type="checkbox"/> Completa	<input type="checkbox"/> vegetariano (sem carne)	<input type="checkbox"/> vegano (sem carne, ovos e leite)		
Maior parte da sua alimentação diária:	<input type="checkbox"/> Alimentos industrializados ex: pizza e lasanha congelados, refrigerante, salgadinhos, refrigerante			
	<input type="checkbox"/> comida caseira			
Restrição Alimentar	<input type="checkbox"/> Intolerância a gluten			
	<input type="checkbox"/> Intolerância à lactose			
<b>Alergias</b>				
<input type="checkbox"/> A alimentos	Qual (is)?			
<input type="checkbox"/> A Medicamentos	Qual (is)?			
<input type="checkbox"/> Outras	Qual (is)?			
<b>Atividade Física</b>				
<input type="checkbox"/> Nenhuma	<input type="checkbox"/> Eventualmente	<input type="checkbox"/> 3 vezes/semana	<input type="checkbox"/> Diariamente	

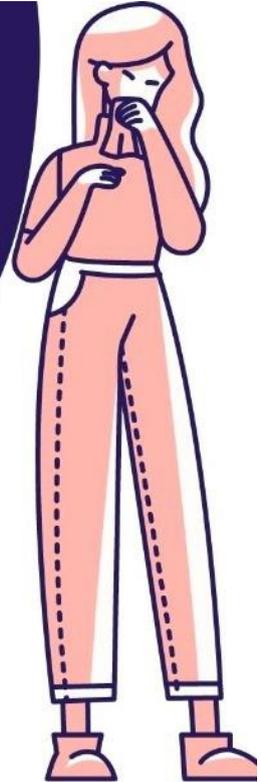
<b>Doenças</b>				
Marque abaixo se já apresentou algumas destas doenças e/ou sintomas abaixo:				
<input type="checkbox"/> Nervosismo	<input type="checkbox"/> Desânimo	<input type="checkbox"/> Esquecimento	<input type="checkbox"/> Tremores	
<input type="checkbox"/> Insônia	<input type="checkbox"/> Apneia do sono			
<input type="checkbox"/> Dor de barriga	<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Intestino preso	
<input type="checkbox"/> Problemas cardíacos e/ou Cirurgias para coração		Qual(is)?		
<input type="checkbox"/> Pressão alta	<input type="checkbox"/> Gordura no sangue (colesterol alto)		<input type="checkbox"/> Palpitação	
<input type="checkbox"/> Açúcar no sangue (diabetes)	<input type="checkbox"/> Hiperinsulinemia			
<input type="checkbox"/> Infecção urinária	<input type="checkbox"/> Pedra nos rins			
<input type="checkbox"/> Hemorragia	<input type="checkbox"/> Anemia			
<input type="checkbox"/> Trombose	<input type="checkbox"/> Varizes	<input type="checkbox"/> Inchaço nos membros		
<input type="checkbox"/> Tuberculose	<input type="checkbox"/> Coqueluche	<input type="checkbox"/> Pneumonia		
<input type="checkbox"/> Rinite	<input type="checkbox"/> Sinusite	<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Bronquite	
<input type="checkbox"/> Dores em geral	<input type="checkbox"/> Dor nas juntas	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Dor nas pernas	<input type="checkbox"/> Dor lombar
<input type="checkbox"/> Alergia	<input type="checkbox"/> Coceira			
<input type="checkbox"/> Alteração na menstruação				
<input type="checkbox"/> Câncer	Qual?			
<input type="checkbox"/> Problemas na Tireoide	Qual?	<input type="checkbox"/> Hipertiroidismo	<input type="checkbox"/> Hipotiroidismo	
Outras doenças:	Qual (is) ?			
<b>Medicamentos de uso contínuo (exemplos):</b>				
<input type="checkbox"/> Para afinar o sangue - AAS (ácido acetilsalicílico), clopidogrel, heparina			Qual (is)?	
<input type="checkbox"/> Para diabetes – metformina, glibenclamida/glicazida, Insulina			Qual (is)?	
<input type="checkbox"/> Para pressão alta – Hidroclorotiazida, losartana, atenolol/propranolol/carvedilol/metoprolol, captopril, enalapril			Qual (is)?	
<input type="checkbox"/> Antiulcerosos - omeprazol, ranitidina,			Qual (is)?	
<input type="checkbox"/> Antiasmáticos - salbutamol, ipratrópio prednisolona, prednisona			Qual (is)?	
<b>Uso de plantas medicinais:</b>				
Você usa plantas medicinais?				
Quais?				
Para qual objetivo (tratar o quê)?				
O uso de plantas como remédio já lhe trouxe algum mal estar?				
Modo de preparo:	<input type="checkbox"/> chás	<input type="checkbox"/> banhos	<input type="checkbox"/> infusões	<input type="checkbox"/> compressas
Frequência de Uso:	<input type="checkbox"/> Todo dia	<input type="checkbox"/> Raro	<input type="checkbox"/> Se preciso	

<b>QUESTIONÁRIO</b>			
<b>Parte 2 (Preenchimento Diário)</b>			
<b>Perda de olfato e paladar</b>	( ) Sim	( ) Não	
<b>Febre</b>	( ) Sim	( ) Não	
<b>Temperatura axilar em graus Celsius, aferida com termômetro na hora;</b>			
<b>Se houve(ram) evento(s) febril(is) ( )</b>	( ) Calafrios ou suor diurno	( ) Calafrios ou suor noturno	
<b>Tosse</b> ( ) SIM ( ) NÃO	Frequência estimada		
	Intensidade ( de 0 a 10)		
	Tosse seca ou produtiva		
	Relação com decúbito (posição deitada ou em pé)		
	Período do dia em que a intensidade é maior		
	Crise Intensa ou Moderada		
	Tosse associada à comer ou à beber	( ) Sim	( ) Não
<b>Espirro</b> ( ) SIM ( ) NÃO	Frequência		
	Intensidade (de 0 a 10)		
<b>Dispneia (falta de ar)</b>	Intensidade de dificuldade para respirar (de 0 a 10)		
	"falta de ar"	( ) Sim	( ) Não
<b>Dores</b> ( ) SIM ( ) NÃO	Cefaleia (dor de cabeça)	( ) Sim	( ) Não
	Sintomas de faringite (dor de garganta)	( ) Sim	( ) Não
	Sintomas de sinusite (dor ao redor do nariz, maçãs do rosto e olhos)	( ) Sim	( ) Não
	Otalgia (dor de ouvido)	( ) Sim	( ) Não
	Dor torácica (dor no peito)	( ) Sim	( ) Não
	Dor abdominal (dor de barriga)	( ) Sim	( ) Não
<b>Diarréia</b> ( ) SIM ( ) NÃO	Frequência		
<b>Alimentação</b>	Perda de apetite	( ) Sim	( ) Não
	Enjoo	( ) Sim	( ) Não
	Outros Sintomas		
<b>Uso de medicamentos</b>	Para febre	( ) Sim	( ) Não
	Qual (is)?		
	Para dor	( ) Sim	( ) Não
	Qual (is)?		
	Antibióticos	( ) Sim	( ) Não
	Qual (is)?		
<b>Necessidade de internação ( )</b>	Data:		

## ANEXO C – INFOGRÁFICO PARA PARTICIPANTES

# COVID-19

**PROJETO: ESTRATÉGIAS  
ETNOFARMACOLÓGICA NO MANEJO  
DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS  
VIRAIS, COMO NA COVID-10:  
EFICÁCIA E SEGURANÇA**



## PREPARANDO O CHÁ

1,5 PLANTA (USE A CANECA MEDIDORA)  
150 ML DE ÁGUA FERVENDO (USE A CANECA  
FORNECIDA)  
POR 15 MINUTOS



**2 VEZES AO DIA  
POR 14 DIAS**



## COLETAS

SUABE NASOROFARINGEO : DIA 1

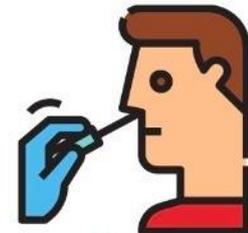
COLETA DE SANGUE, SALIVA E SUABE  
LINGUAL



**DIA 1**

**DIA QUE OS SINTOMAS CESSAREM**

**DIA 14**



## APLICATIVO OU INFORME POR TELEFONE



SINTOMAS DIÁRIOS  
CESSAR OS SINTOMAS

