



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

Lucas Oliveira Freire do Nascimento

Formulações de extrato de *Pelargonium sidoides* no tratamento de doenças respiratórias – revisão de literatura

BRASÍLIA, 2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

ON244f Oliveira Freire do Nascimento, Lucas
Formulações de extrato de Pelargonium sidoides no
tratamento de doenças respiratórias - revisão de literatura
Lucas Oliveira Freire do Nascimento; orientador Máira Teles
Teixeira; co-orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva.
-- Brasília, 2021.
33 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2021.

1. Pelargonium sidoides. 2. eficácia. 3. segurança. 4.
trato respiratório. I. Teixeira, Máira Teles, orient. II. da
Silva, Izabel Cristina Rodrigues, co-orient. III. Título.

Lucas Oliveira Freire do Nascimento

Formulações de extrato de *Pelargonium sidoides* no tratamento de doenças respiratórias – revisão de literatura

BANCA EXAMINADORA

Esp. Aline Ribeiro Barros
Universidade de Brasília

Dra. Calliandra Maria de Souza Silva
Universidade de Brasília

Coorientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
Universidade de Brasília

Orientadora: Dra. Máira Teles Teixeira
Ministério da Saúde



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

Lucas Oliveira Freire do Nascimento

Formulações de extrato de *Pelargonium sidoides* no tratamento de doenças respiratórias – revisão de literatura

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Dra. Máira Teles Teixeira

Coorientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Renata Gabriela, Roberto Rivelino, Lavoizier Freire e Nathaly Siqueira e a minha avó Cida, por todo apoio e compreensão nessa longa e complexa jornada. Agradeço também a todos os meus amigos e colegas da faculdade, por todo apoio e pelos bons momentos que foram muitos, em especial a Adones dos Santos, Brenda Leandro, Caroline Dias, Douglas Reis, Francielly Fialho, Laura Maria, Lorrane de Lima, Luana Moreira, Marcella Reginato, Mariana do Nascimento e Marta Araujo. Ainda agradeço à minhas orientadoras, prof. Dra. Izabel Cristina e Dra. Máira Teles pela paciência, esforço e compreensão. E por fim, e não menos importante, agradeço aos meus irmãos de sangue e de vida, por serem minha inspiração diária, Beto Avelar, Douglas Braz, Ítalo Cristian, João Victor, Jonas Costa, José Braz, Laura Libório, Letícia Beatriz, Lucas Genuíno, Manuel Folha, Maria Luisa, Mateus Lima, Matheus Gabriel, Wendell Baptista e William Genuíno, amo vocês!

EPÍGRAFE

Quem vive sem loucura não é tão
sábio como pensa.

- François La Rochefoucauld

SUMÁRIO

Resumo	06
Abstract	07
Lista de abreviaturas	08
Lista de figuras	09
Lista de tabelas	10
1. Introdução	11
2. Revisão bibliográfica	12
2.1. Doenças respiratórios	12
2.2. <i>Pelargonium sidoides</i>	15
3. Justificativa	18
4. Objetivos	18
4.1. Objetivo geral	18
4.2. Objetivos específicos	19
5. Materiais e métodos	19
6. Resultados e Discussão	19
6.1. Eficácia do <i>Pelargonium sidoides</i>	24
6.2. Dose indicada	25
6.3. Segurança do <i>Pelargonium sidoides</i>	26
7. Conclusão	27
8. Referências bibliográficas	27

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em 2020, foi declarado pela OMS que o surto do novo coronavírus se tratava de uma pandemia global. Nesse contexto, o consumo de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos aumentou em 27% e 21,9%. Assim, este trabalho apresentará informações sobre *Pelargonium sidoides*, visando ampliar as terapêuticas para o tratamento de doenças respiratórias. **METODOLOGIA:** Para a realização do trabalho de avaliação foram utilizadas as bases de dados BVSsalud e PubMed, a pesquisa utilizou os termos “*Pelargonium sidoides* extract”, foram considerados apenas Ensaio Clínicos Randomizados que indicassem relação entre *Pelargonium sidoides* e doenças respiratórias/inflamação e que tivessem datas de publicação entre 2010 a 2020. Ao total 13 artigos foram encontrados, dos quais 8 foram selecionados e 5 excluídos, conforme critérios de inclusão e exclusão. **RESULTADOS e DISCUSSÃO:** Quanto à eficácia no tratamento de processos inflamatórios do trato respiratório superior e inferior, foi observada uma diminuição na síntese de IL-6 e IL-15 no epitélio nasal, no grupo que utilizou o extrato à base de *Pelargonium sidoides* quando comparado ao grupo controle. Em relação a infecções agudas no trato respiratório superior, observou-se uma melhora estatisticamente significativa no grupo que utilizou o extrato de *Pelargonium sidoides* no sintoma de congestão nasal, tosse, febre, dor de cabeça, expectoração e ruídos pulmonares à esculta. Além disso também foi verificada a segurança na utilização desses extratos. **CONCLUSÃO:** Tratamentos de condições respiratórias à base do extrato de *Pelargonium sidoides* se mostraram eficazes e seguros e, portanto, devem ser considerados como terapia alternativa e/ou complementar no tratamento dessas condições.

Palavras-chave: *Pelargonium sidoides*, trato respiratório, eficácia, segurança

ABSTRACT

INTRODUCTION: In 2020, the WHO declared that the outbreak of the new coronavirus was a global pandemic. In this context, the consumption of medicinal plants and herbal medicines increased by 27% and 21.9%. Thus, this work will present information about *Pelargonium sidoides*, aiming to expand therapies for the treatment of respiratory diseases. **METHODOLOGY:** The BVSalud and PubMed databases were researched with the terms "*Pelargonium sidoides* extract" for randomized clinical trials that considered a connection between *P. sidoides* and respiratory diseases/inflammation, published between 2010 and 2020. Of the 13 articles found, eight were selected and five excluded, according to the established inclusion and exclusion criteria. **RESULTS and DISCUSSION:** Regarding the efficacy in the upper and lower respiratory tract inflammatory processes treatment, the nasal epithelium's IL-6 and IL-15 synthesis were altered in the group treated with the *P. sidoides*-based extract (PsBE) compared to the control group. Additionally, a statistically significant improvement in the upper respiratory tract acute infection was observed in the PsBE group's symptoms of nasal congestion, cough, fever, headache, expectoration, and lung sounds at the hearing. Furthermore, the studies also verified the safety of these PsBE extracts. **CONCLUSION:** Treatments of respiratory conditions based on the PsBE extract proved to be effective and safe and, therefore, should be considered as an alternative, complementary therapy, or both in these conditions.

Keywords: *Pelargonium sidoides*, respiratory tract, efficacy, safety

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

CCR-5 – Ligante 5 de Quimiocina CC

COVID-19 – Doença do coronavírus de 2019

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EPs 7630 – extrato padronizado das raízes de *Pelargonium sidoides*

FDA – Foods and Drugs Administration

IgA – Imunoglobulina A

IgE – Imunoglobulina E

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IL-13 – Interleucina 13

IL-15 – Interleucina 15

NF-kB – Fator Nuclear de Transcrição Kappa B

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

Sars-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Severa

TNF – Fator de Necrose Tumoral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. *Pelargonium sidoides*

16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos selecionados para análise

20

1. Introdução

Doenças respiratórias geralmente estão correlacionadas com inflamações, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou infecções, como gripe, faringite, bronquite, pneumonia e tuberculose e podem se manifestar em todas as faixas etárias de diversas formas (DIAS *et al.*,2020). Os agentes etiológicos podem ser diversos, entre eles vírus, bactérias, micobactérias e fungos. O tratamento dessas doenças normalmente envolve um ou vários medicamentos, abrangendo antimicrobianos, glicocorticoides, antitussígenos e agonistas β -2 e alguns efeitos adversos comuns relatados são, hiperglicemia, acne, cefaleia, tremores e taquicardia (BARRETO *et al.*,2009).

O uso de plantas na medicina sempre foi recorrente, sendo que os principais fatores para o uso atual são a facilidade em encontrar espécies diversas, fatores culturais, baixo custo quando comparado aos medicamentos industrializados e a dificuldade de obter assistência médica, principalmente em regiões mais pobres. Um dos preparos utilizados é o xarope, especialmente para as doenças respiratórias, como bronquite e asma, e para sanar sintomas como a tosse (ARAÚJO *et al.*, 2012).

Nesse contexto, em 2005 no Brasil foi aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que visa o uso racional e acesso seguro à população brasileira de fitoterápicos e plantas medicinais. Além de ampliar as opções terapêuticas aos usuários, estimula pesquisa e desenvolvimento de tecnologias, e ainda regulamenta seu cultivo e manejo sustentável (BRASIL, 2006).

Os produtos fitoterápicos são obtidos através de substâncias ativas de matéria-prima vegetal, que possuam finalidade paliativa, curativa ou profilática, cuja eficácia e segurança sejam baseadas em evidências clínicas. Essa definição inclui os produtos tradicionais fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos, podendo estes serem classificados como simples, quando o princípio ativo é proveniente apenas de uma única espécie vegetal, ou composto, quando a ação terapêutica se dá com a combinação de princípios ativos de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2014).

A OMS estima que 80% da população mundial usa recursos das medicinas populares, como a fitoterapia. A disposição de fitoterápicos tem contribuído fortemente para a adoção de novas estratégias terapêuticas, uma vez que seus metabólitos atuam

no organismo podendo interferir diretamente no seu funcionamento ou no possível estabelecimento de doenças (FIRMO, *et al.*, 2012).

Além disso, pelo menos 50% dos medicamentos aprovados pela Food and Drugs Administration (FDA) entre os anos de 1981 e 2006 são diretamente ou indiretamente derivados de plantas (FERREIRA; PINTO, 2010).

A utilização da fitoterapia, não apenas como alternativa a medicamentos alopáticos, auxilia a promover a integralidade da assistência ao usuário do sistema de saúde, uma vez que o leque de possibilidades para o tratamento da população se torna maior (SILVA, *et al.*, 2020; COELHO; JUNIOR, 2015). Contudo, é importante que o medicamento fitoterápico seja estudado, de modo que se garanta a qualidade da sua manipulação, sejam evidenciados os efeitos clínicos em situações diferentes e em diferentes grupos populacionais, além da possível toxicidade derivada do seu uso (DIAS, *et al.*, 2018).

A *Pelargonium sidoides* é uma planta medicinal nativa da África do Sul, também conhecida como Gerânio Sul-Africano. Como medicamento foi inicialmente comercializada para o tratamento de tuberculose na Grã-Bretanha em 1897, mas perdeu popularidade com o início da terapia antibacteriana. Nos anos 2000 atraiu a atenção de médicos da atenção primária por demonstrar eficácia em tratamentos onde não fosse necessária a intervenção com antibacterianos. Em 2005 uma solução de *P. sidoides* foi aprovada para o tratamento da bronquite aguda na Alemanha e posteriormente em outros países, inclusive no Brasil com o nome de Umckan, Kaloba e Immunoflan (TIMMER *et al.*, 2013).

2. Revisão bibliográfica

2.1. Doenças respiratórias

As doenças respiratórias podem ser definidas como doenças ou infecções que atingem o trato respiratório, superior e inferior, onde podem ocorrer obstrução da passagem de ar, seja em nível nasal, pulmonar ou bronquiolar. É um grupo de doenças que atinge faixas etárias distintas e pode causar agravos ainda maiores em decorrência da poluição (SILVA FILHO, *et al.*, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio do Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias, as doenças

respiratórias representam importantes agravos à saúde mundial, onde cinco doenças respiratórias estão entre as principais causas de mortalidade (NIKOLAI KHALTAEV, 2017).

Estima-se que cerca de 380 milhões de pessoas convivam com a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ao redor do mundo (CARDOSO, 2020). Os dados de DPOC no Brasil são baseados na taxa de mortalidade, o que representa a subnotificação de dados. Em 2017, a DPOC foi a causa de cerca de 37.000 mortes no Brasil (CRUZ, 2020).

A asma, doença respiratória de imensa importância para a saúde global, atinge, estimadamente, 334 milhões de pessoas, sendo que grande parte da população afetada são crianças, onde o número de diagnosticados aumenta anualmente (ASHER; PEARCE, 2014). O Brasil é o oitavo país em prevalência de asma no mundo. Estima-se que de 10 a 20% das crianças e adolescentes em idade escolar possuam o diagnóstico da doença (KUSCHNIR, 2016).

As neoplasias que atingem o pulmão causam ainda a morte de cerca de 1,6 milhão de pessoas todos os anos no mundo. Infecções agudas do trato respiratório inferior representam, por sua vez, a causa de morte de aproximadamente 4 milhões de pessoas (Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias, 2017). E a tuberculose, em que apenas no ano de 2019, houveram 10 milhões de pessoas diagnosticadas com a doença e cerca de 1,4 milhão de pessoas morreram em decorrência da infecção (OPAS/OMS, 2020).

A morbidade e a mortalidade relacionadas a doenças do pulmão são fatores de preocupação de pessoas de todo o mundo. Sendo que as infecções respiratórias são as principais causas de morte em países em desenvolvimento e tendo as crianças como população mais suscetível a essas doenças. Com isso, pode-se estimar que doenças respiratórias, sejam elas crônicas ou infecciosas, representam um quarto das mortes no mundo (FERKOL; SCHRAUFNAGEL, 2014).

Embora sejam doenças que atinjam o mesmo sistema ou órgãos, a forma que as doenças se apresentam é diferente, uma vez que a etiologia muda (FERKOL; SCHRAUFNAGEL, 2014). Em casos de doenças infecciosas, tais como a gripe, infecções

agudas do trato respiratório inferior ou tuberculose, podem ser notados sintomas parecidos como tosse, espirros, dor no peito, coriza e febre (BARRETO *et al.*,2009).

As duas doenças respiratórias crônicas mais comuns, Asma e DPOC, se diferem na forma em que se desenvolvem. Embora exista dificuldade em respirar, a asma caracteriza-se por um quadro de hiperresponsividade inflamatória das vias respiratórias inferiores, com a restrição do fluxo aéreo, manifestando-se em sintomas como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (BRASIL, 2013b). A DPOC, por outro lado, é causada pela obstrução progressiva das vias aéreas inferiores e manifesta-se em sintomas como tosse, dispneia, sibilância e expectoração crônicas (BRASIL, 2013a).

Devido a diferença entre estas doenças, o tratamento precisa ser pensado de forma que se possa combater o agente causador, no caso de doenças infecciosas, ou de modo que os sintomas principais da doença sejam reduzidos, focando sempre na melhoria da qualidade de vida do paciente (WANNMACHER, 2006; WONG, *et al.*, 2006). Antimicrobianos diversos podem ser aplicados no tratamento de doenças infecciosas, sendo levado em conta o tipo de microrganismo que afeta o organismo, a resistência deste microrganismo contra os medicamentos e a disponibilidade de medicamentos que podem ser utilizados em cada situação (WANNMACHER,2006; WONG, *et al.*, 2006).

Já o tratamento de doenças respiratórias crônicas envolve o emprego de medicamentos para suprimir a inflamação no trato respiratório inferior, como corticosteroides e broncodilatadores, para melhorar a passagem de ar. Quando se debate as características do emprego de cada um desses medicamentos, os corticosteroides podem ser usados de forma inalatória, em caso DPOC leve, e corticosteroides sistêmicos, quando se apresentam de forma grave. Em geral, o uso de corticosteroides diminui as exacerbações da DPOC, por atuar na redução da inflamação das vias aéreas (BARRETO *et al.*,2009; BRASIL, 2013b). Além disso, pacientes com DPOC também podem utilizar agonistas β 2 adrenérgicos, em especial os de longa duração, visando a melhora da dispneia aguda nesses pacientes (BRASIL, 2013b).

Pacientes com crise asmática demandam o uso de corticosteroides para redução da inflamação nas vias aéreas e agonistas β 2 adrenérgicos de curta duração por meio de nebulização ou inalação para a reversão do quadro de broncoespasmo, ou seja, com

efeito broncodilatador. Agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração também são utilizados pela reversão no mesmo quadro, porém de maneira mais duradoura, levando a uma maior redução na falta de ar dos pacientes, gerando uma melhora na qualidade de vida dos mesmos (BRASIL, 2013a).

Neste cenário, podem ser empregados ainda medicamentos fitoterápicos, que apresentam constituintes ativos vegetais ou derivados vegetais (BRASIL, 2012). Medicamentos fitoterápicos são amplamente utilizados para o tratamento de diversas doenças, incluindo doenças respiratórias. No Brasil, desde a década de 80, o uso de fitoterápicos tem sido amplamente inserido e estimulado na atenção primária e na saúde da família (BRASIL, 2012). A OMS incentiva, ainda, a adoção de tratamentos fitoterápicos e o estímulo do uso desses tratamentos por meio de políticas públicas do estado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

2.2. *Pelargonium sidoides*

A *Pelargonium sidoides* é uma planta nativa das regiões costeiras da África do Sul e é tradicionalmente utilizada para o tratamento de diarreia, dismenorrea, distúrbios hepáticos e infecção das vias respiratórias, incluindo sinusite e tuberculose (MAZZUCO, *et al.*, 2014). As raízes foram usadas por séculos como tratamento medicinal tradicional na África do Sul e, no final do século 19, três formulações a partir das raízes foram apresentadas, pastilha, extrato alcoólico e capsulas, ficando conhecidas como “Stevens’ Consumption Cure”, popular na Inglaterra como a cura da tuberculose. É reportado que o Dr A. Sechehaye tratou aproximadamente 800 pacientes com tuberculose com a preparação de extrato das raízes e que os resultados foram muito promissores, com exceção de casos mais severos (BROWN, 2009).

O extrato desta planta é conhecido comercialmente como EPs 7630, resultado da pesquisa do perfil químico do extrato, realizado em 1972 na Alemanha por ISO-Arzneimittel (BROWN, 2009). Sendo essa, atualmente, a única formulação de extrato aprovada. Para a obtenção desse extrato são utilizadas raízes moídas em uma solução a 11% (m/m) de etanol em água. O extrato de EPs 7630 contém primariamente polifenóis (taninos), proteínas, minerais e derivados de 7-hidroxicumarina (MAZZUCO, *et al.*, 2014).

Figura 1. *Pelargonium sidoides*. (A) plantação comercial; (B) raízes colhidas; (C) flores e folhas; (D) raiz em secção transversal.



Fonte: BRENDLER, 2008

Em especial, o extrato de *P. sidoides* já foi empregado no tratamento de bronquite aguda, onde o provável mecanismo de ação é atribuído à capacidade do extrato em diminuir a aderência bacteriana ou invasão dos epitélios intactos, protegendo o trato respiratório contra a infecção de bactérias (MAZZUCO, *et al.*, 2014). O extrato é capaz ainda de inibir a proliferação de microrganismos, como fungos e bactérias, e provocar a melhora de quadros sintomáticos de resfriado comum, como espirros, congestão nasal, dores de cabeça, dores de garganta, entre outros (TIMMER, *et al.*, 2013; MAZZUCO, *et*

al., 2014). É descrito, ainda, que o extrato possa ter propriedades mucolíticas, podendo ser usado como expectorante (TIMMER, *et al.*, 2013).

Uma revisão da eficácia clínica, realizada em 2018, evidencia que o uso do extrato em crianças e adolescentes asmáticos demonstrou um significativo efeito de alívio dos sintomas, associado a uma possível redução das crises asmáticas (CAREDDU; PETTENAZZO, 2018).

Diversos estudos *in vitro* com EPs 7630 mostraram efeito inibitório contra várias bactérias (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, e *Staphylococcus aureus*, especialmente em cepas multirresistentes). Esse efeito é provocado pelo mecanismo de modulação imunológica por meio da ativação não canônica pelo fator nuclear de transcrição kappa b de macrófagos (com o envolvimento da citocina interferon-gama) e com o consequente aumento da produção de óxido nítrico. Os macrófagos ativados produzem, por sua vez, diferentes citocinas, como a interleucina 1, interleucina 2 e fator de necrose tumoral alfa (CAREDDU; PETTENAZZO, 2018).

A indicação primária do uso de EPs 7630 é o tratamento de infecções do trato respiratório superior não complicadas e agudas. A concentração do EPs 7630 é de 825mg/mL com as proporções de princípio ativo entre 1:9 – 1:11, ou seja, a cada 1mL (20 gotas) do xarope haverá cerca de 72mg a 90mg. Recomenda-se a administração de 1,5 mL, três vezes ao dia, durante 7 a 10 dias, em pacientes com idade superior a 12 anos. Em caso de crianças com idades de 6 a 12 anos, pode-se administrar 1,0 mL, três vezes ao dia. Para crianças de 2 a 5 anos de idade, a recomendação é de 0,5 mL, três vezes ao dia. Não existem ainda informações quanto a segurança do uso do extrato em grávidas e lactantes e por isso ele é contraindicado (BROWN, 2009).

Efeitos adversos sérios podem ser causados com o uso do extrato, porém são descritos como muito raros (<1:10.000). A presença de cumarinas naturais no extrato podem provocar complicações hemorrágicas. De acordo com Timmer e colaboradores (2013) reações de hipersensibilidade e hepatotóxicas foram descritas, entretanto autores e institutos de pesquisas divergem sobre a correlação (TIMMER., *et al.*, 2013). Os efeitos adversos comuns são desconfortos gastrintestinais e rash cutâneo (MAZZUCO, *et al.*, 2014).

3. Justificativa

Em março de 2020, foi declarado pela OMS que o surto do novo coronavírus (Sars-CoV-2) se tratava de uma pandemia global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Por se tratar de uma doença recente, a COVID-19 possui sua fisiopatologia clínica não elucidada completamente, parte do que se sabe é que este vírus causa síndrome respiratória aguda em seus pacientes, podendo ser leve, moderado ou grave (CUCINOTTA, 2020).

Em casos mais graves pode-se observar um aumento nos parâmetros laboratoriais, AST, ALT, ureia, proteína C-reativa, neutrófilos e leucócitos totais (Li *et al.*, 2021). Essas alterações geralmente estão correlacionadas com lesões hepáticas e com infecções bacterianas que em casos de COVID-19 tendem a ser secundárias. Essa doença, pode se manifestar a partir de vários sintomas, entretanto, entre os mais comuns tem-se a febre, tosse e mal-estar (Li *et al.*, 2021).

Nesse contexto de pandemia, algumas medidas sanitárias foram adotadas ao redor do mundo, e também, especificamente no Brasil, como o distanciamento social, uso de máscaras de proteção e limpeza recorrente das mãos com álcool 70%. Além disso, foram divulgadas orientações expressas de organizações internacionais como a OMS, para que se evitasse transitar pelas cidades e seus respectivos ambientes, se possível. Assim, parte da população acatou as recomendações e com isso o consumo de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos aumentou durante a pandemia em 27% e 21,9%, respectivamente (BRAGA, 2021).

Levando em consideração o contexto atual pandêmico, este trabalho tem o intuito de apresentar maiores informações sobre *Pelargonium sidoides*, de modo a aumentar as opções terapêuticas para o tratamento de doenças respiratórias.

4. Objetivo

4.1. Objetivo geral:

Realizar revisão da literatura sobre a eficácia de formulações a partir de *Pelargonium sidoides* no tratamento de doenças respiratórias.

4.2. Objetivos específicos:

- Analisar estudos que avaliem a eficácia do uso de *Pelargonium sidoides* no tratamento de doenças respiratórias e seus possíveis efeitos imunomodulatórios nos tratos respiratórios;
- Analisar estudos que avaliem a segurança do uso de *Pelargonium sidoides* no tratamento de doenças respiratórias.

5. Materiais e métodos

Para a realização do trabalho de avaliação foram utilizadas as bases de dados BVSsalud e PubMed. A pesquisa utilizou os descritores “*Pelargonium Sidooides extract*”, sendo selecionados apenas Ensaio Clínico Randomizado que indicassem relação entre *Pelargonium sidoides* e doenças respiratórias ou atividades imunomodulatórias no trato respiratório e que tivessem datas de publicação entre 2010 a 2020. Ao total 13 artigos foram encontrados, dos quais 8 foram selecionados e 5 excluídos, conforme critérios de inclusão e exclusão.

6. Resultados e discussão

A Tabela 1 traz os estudos selecionados para esta revisão, juntamente com as seguintes informações: autor, título, objetivo, ano de publicação, tamanho da amostra analisada e resultados. Sendo que os resultados encontrados, serão posteriormente comparados com outros estudos, de modo a apresentar uma análise mais profunda sobre os desfechos encontrados.

Tabela 1. Estudos selecionados para análise

Autor	Título	Objetivo	Ano	Amostra	Resultados
Kamim <i>et al.</i>	Eficácia e tolerância do EPs 7630 em pacientes com bronquite aguda	Avaliar a eficácia e a tolerância do extrato de <i>Pelargonium sidoides</i> no tratamento de bronquite aguda	2010	n=400	Melhora significativa no escore de sintomas de bronquite nos grupos que utilizaram as doses de 60mg/dia e 90mg/dia quando comparados ao grupo placebo. Estes mesmos grupos de intervenção não apresentaram distinções quando comparados entre si. A segurança nos grupos de intervenção foi semelhante à do grupo placebo.
Luna Jr <i>et al.</i>	Resposta imunológica induzida por extrato de <i>Pelargonium sidoides</i> em atletas após atividade física de alta intensidade: Imunomodulação da secreção de IgA, IL-6 e IL-15	Avaliar possível efeito imunomodulador da <i>Pelargonium sidoides</i> após atividade física de alta intensidade	2011	n=25	Aumento estatisticamente significativo dos níveis de IgA na saliva no grupo que utilizou o extrato de <i>Pelargonium sidoides</i> . Esse mesmo grupo teve quantidades de IL-6 e IL-15 significativamente menor que o grupo placebo.

Patiroglu <i>et al.</i>	Eficácia do <i>Pelargonium sidoides</i> no tratamento de infecções do trato respiratório superior em crianças com hipogamaglobulinemia transitória na infância	Avaliar a eficácia da terapia com <i>Pelargonium sidoides</i> nas infecções de trato respiratório superior em crianças com hipogamaglobulinemia	2012	n=28	Melhora estatisticamente significativa foi encontrada no sintoma de congestão nasal pelo grupo que utilizou o extrato de <i>Pelargonium sidoides</i> em relação ao grupo placebo.
Ross	Gerânio africano (EPs 7630), Parte I: extrato de raiz patenteado de <i>Pelargonium Sidoides</i> (EPs 7630) é considerado eficaz na resolução de sintomas associados ao resfriado comum em adultos	Avaliar eficácia e tolerância do extrato líquido das raízes <i>Pelargonium Sidoides</i> em pacientes adultos com resfriado	2012	n=103	O estudo da utilização de <i>Pelargonium Sidoides</i> no tratamento de resfriado demonstrou sua efetividade na redução de sintomas gerais e redução na duração do resfriado. Além disso, a tolerância foi semelhante nos grupos de intervenção e placebo.

Tahan <i>et al.</i>	O extrato de raiz de <i>Pelargonium sidoides</i> EPs® 7630 pode prevenir ataques de asma durante infecções virais do trato respiratório superior em crianças?	Investigar a eficácia da terapia de <i>Pelargonium sidoides</i> por 5 dias na prevenção do ataque de asma durante infecções virais do trato respiratório superior	2013	n=61	O tratamento com <i>Pelargonium sidoides</i> foi associado a uma redução significativa na frequência de crises de asma.
Riley <i>et al.</i>	Eficácia e tolerância de doses altas do extrato de <i>Pelargonium sidoides</i> em pacientes com resfriado	Avaliar eficácia e tolerância de <i>Pelargonium sidoides</i> comparados ao grupo placebo no tratamento de pacientes com resfriado	2018	n=207	A utilização de <i>Pelargonium sidoides</i> tanto na dose padrão como em dose elevada foram estatisticamente superiores em eficácia quando comparados ao grupo placebo. Quando comparados entre si, a eficácia da dose alta foi estatisticamente melhor que a dose padrão. Por fim, as duas doses de intervenção se mostraram seguras e bem toleradas.

Riley <i>et al.</i>	O tratamento com EPs 7630, um extrato de raiz de <i>Pelargonium Sidoides</i> , é eficaz e seguro em pacientes com resfriado	Investigar a eficácia e segurança de <i>Pelargonium sidoides</i> no resfriado	2019	n=105	Os resultados mostraram melhora de sintomas, recuperação mais rápida do resfriado comum e tolerância sob tratamento com EPs 7630 em comparação com placebo.
Roth <i>et al.</i>	O extrato de <i>Pelargonium sidoides</i> radix EPs 7630 reduz a infecção por rinovírus através da modulação de proteínas de ligações virais em células epiteliais brônquicas humanas	Avaliar a redução da infecção por rinovírus por meio da modulação de proteínas de ligações virais	2019	n=18	EPs 7630 reduziu a expressão de proteínas de acoplamento viral e infecção por rinovírus. Além disso, aumentam a expressão de proteínas de defesa no hospedeiro e melhoram a sobrevivência das células hospedeiras.

6.1. Eficácia do *Pelargonium sidoides*

Quanto à eficácia no tratamento de processos inflamatórios do trato respiratório superior, Luna Jr. e colaboradores observaram uma alteração na síntese de IL-6 e IL-15 no epitélio nasal, tendo uma diminuição de síntese pelo grupo que utilizou o extrato à base de *Pelargonium sidoides*. Essas interleucinas são essenciais para processos inflamatórios e alérgicos pois atuam como recrutadoras de neutrófilos e como imunomoduladoras de respostas inflamatórias mediadas por linfócitos T e células NK, respectivamente (LUNA JR *et al.*, 2011).

O aumento da contagem neutrofílica em pacientes com DPOC é norma para o perfil inflamatório da doença e, cerca de 40% dos pacientes podem apresentar também o aumento da contagem de eosinófilos (QUEIROZ, *et al.*, 2016). Pode ser ainda observada a elevação dos níveis de mediadores inflamatórios, tais como L-8, IL-6, TNF, CCL5 e proteína C reativa em pacientes com DPOC (QUEIROZ, *et al.*, 2016). Já a asma possui como caracterização a infiltração das vias aéreas por linfócitos T-helper, responsáveis pela liberação de citocinas com (IL)-4, IL-5 e IL13, que causam a estimulação da migração de células inflamatórias para as vias respiratórias. Em casos de asma alérgica, ocorre ainda a liberação de imunoglobulina E (IgE) contra antígenos (LOUREÇO, 2015). A fisiopatologia da doença e o perfil imunomodulatório do extrato à base de *Pelargonium sidoides* podem ser correlacionados apontando a eficácia de seu uso em doenças respiratórias de caráter inflamatório (LUNA JR *et al.*, 2011).

Em relação a infecções agudas no trato respiratório superior, Patiroglu e colaboradores observaram uma melhora estatisticamente significativa no grupo que utilizou o extrato de *Pelargonium sidoides* no sintoma de congestão nasal especialmente no sexto e sétimo dia de tratamento. Outros sintomas como tosse, febre e dor não tiveram diferenças estatísticas quando comparado ao grupo placebo (PATIROGLU *et al.*, 2012). Entretanto estes achados são contrapostos por outros autores, como no trabalho de Ross e colaboradores que avaliou sintomas no resfriado e aponta melhora nos sintomas de tosse, febre e dor de cabeça e no trabalho de Riley e colaboradores que encontrou melhoras gerais nestes sintomas e redução no tempo da duração da patologia. Além disso, também foi observado por Tahan e Yaman que a utilização de *Pelargonium sidoides* durante infecções virais reduz drasticamente e de forma estatisticamente

significante ataques de Asma (TAHAN; YAMAN, 2013). Contudo, faltam estudos que comparem diretamente o custo benefício de terapias convencionais para a doença e o uso do extrato em grupos populacionais diversos.

No tratamento de bronquite, patologia infecciosa aguda do trato respiratório inferior, Kamin e colaboradores observaram melhoras estatisticamente significantes nos sintomas de tosse, expectoração e ruídos pulmonares à esculta, entre os grupos que tomavam doses diárias de 60mg/dia e 90mg/dia em relação ao grupo placebo. Além disso, esses mesmos grupos obtiveram outro dado estatisticamente significativo, uma melhora sintomática geral até o quinto dia de tratamento, assim demonstrando também uma redução no tempo de infecção (KAMIN *et al.*, 2010). Além disso, Roth e colaboradores (2019) observaram que quando essa patologia se dá por atuação do Rinovírus, o extrato de *Pelargonium sidoides* atua como imunomodulador, reduzindo a expressão de proteínas de ancoragem virais e aumentando a expressão de proteínas de defesa e ancoragem nas células epiteliais do hospedeiro. Esses achados clínicos podem ser relacionados com o uso tradicional do extrato para tratamento inclusive de doenças infecciosas, como descrito por Mazzuco e colaboradores (2014) e podem significar novos usos das formulações disponíveis, além de estudos com diversas outras formulações.

O estudo de atividades antimicrobianas de formulações fitoterápicas tem sido foco de diversos trabalhos de iniciação científica e pós-graduações como mestrados e doutorados no Brasil. Em especial, Costa (2016) realizou um estudo abordando as atividades antimicrobianas do extrato *Passiflora edulis* Sims (maracujá-amarelo), obtendo como achado um perfil bactericida contra *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium diphtheriae* e *Morganella morganii*. Quando analisado o perfil fungicida, o extrato se mostrou eficaz contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, sendo evidenciada apenas resistência antimicrobiana por *Candida parapsilosis* (COSTA, 2016).

6.2. Dose indicada

As doses do medicamento feito à base de *Pelargonium sidoides* avaliadas para o tratamento de bronquite aguda foram comparadas no estudo de Kamin e colaboradores (2010) e Riley e colaboradores (2018). Os efeitos das doses de 30mg/dia (3x10mg), 60mg/dia (3x20mg) e 90mg/dia (3x30mg) pelo período de 7 dias de tratamento foram comparadas com o grupo placebo e entre si. Kamin e colaboradores encontraram que as

doses de 60mg/dia e 90 mg/dia tiveram a maior eficácia. Entretanto, não foram observadas distinções estatisticamente relevantes entre as doses de 60mg/dia e 90mg/dia, considerando os parâmetros de eficácia e segurança e, portanto, ambas as doses foram indicadas (KAMIN *et al.*, 2010). Esses resultados são corroborados com o achado no trabalho de Riley e colaboradores, onde o tratamento com doses mais altas, entre 72mg/dia e 90mg/dia, se mostraram mais eficazes na redução de sintomas do que o tratamento em doses mais baixas, 30mg/dia e 60mg/dia, e que o placebo (RILEY *et al.*, 2018). Entretanto, essas doses estão abaixo das doses padronizadas no medicamento fitoterápico EPs 7630 que tem como dose padrão 337mg/dia (3x112mg) para adultos, 270mg/dia (3x90mg) para crianças de 5 a 12 anos e 112,5 mg/dia (3x37,5) para crianças menores de 5 anos (BROWN, 2009).

6.3. Segurança de *Pelargonium sidoides*

Dos artigos selecionados e presentes na Tabela 1, quatro deles avaliaram também a segurança da utilização de *Pelargonium sidoides* no tratamento de infecções respiratórias. Kamin e colaboradores e Ross e colaboradores observaram uma baixa incidência de eventos adversos e sendo esses de baixa intensidade, entretanto não relataram em seu trabalho quais exatamente foram esses efeitos e suas incidências (KAMIN *et al.*, 2010; ROSS *et al.*, 2012). Já Riley e seus colaboradores em seu primeiro trabalho observaram que de 104 pacientes (dose alta x placebo), 11 tiveram algum evento adverso, sendo 8 do grupo que recebeu a dose alta de *Pelargonium sidoides*. Os eventos adversos relatados foram epistaxe, em 5 pacientes, desconforto epigástrico em 2 pacientes e dor abdominal moderada em 1 paciente (RILEY *et al.*, 2018). Em seu segundo trabalho a cerca do tema, Riley e seus colaboradores observaram que do total de 105 pacientes, 12 destes apresentaram algum evento adverso, sendo 5 no grupo de intervenção, com flatulência em 1 paciente, náusea em 2 pacientes e desconforto gastrointestinal em 2 pacientes (RILEY *et al.*, 2019). Ainda é válido ressaltar que nenhum desses estudos demonstrou eventos adversos graves durante a utilização de *Pelargonium sidoides*. Entretanto, como descrito anteriormente, Timmer e seus colaboradores (2013), observaram em seus estudos que alguns pacientes apresentaram quadros de hipersensibilidade e de hepatotoxicidade (TIMMER., *et al.*, 2013).

Contudo, mesmo com a possível presença de hipersensibilidade e hepatotoxicidade, tais eventos adversos são reduzidos quando comparados com os medicamentos preconizados pelos Protocolos e Diretrizes Terapêuticas da Asma (BRASIL, 2013a) e DPOC (BRASIL, 2013b). Medicamentos como salmeterol, salbutamol, fenoterol e formeterol (agonistas B2) são conhecidos por provocar como eventos adversos a taquicardia, hiperglicemia e hipocalcemia (DYNAMED, 2018). Já os corticosteroides como budesonida, beclometasona, prednisolona, prednisona e hidrocortisona apresentam como principais eventos adversos a insuficiência adrenocortical, imunossupressão, diminuição do crescimento e retenção de sódio com edema (DYNAMED, 2018), enquanto ipratrópio apresenta como eventos adversos mais comuns gosto estranho na boca (xerostomia), bronquite, muosa nasal ressecada e sinusite (DYNAMED, 2021).

7. Conclusão

Com base na análise de resultados dos autores previamente citados foi possível concluir neste trabalho que tratamentos de inflamações e infecções do trato respiratório superior e inferior a base do extrato de *Pelargonium sidoides* se mostraram eficazes, principalmente no que tange a resfriados e atividades de imunomodulação. Estes ainda podem ser considerados seguros pela baixa incidência de eventos adversos de natureza grave, e moderada e apresentação em suma maioria apenas de eventos adversos leves. Portanto, os extratos de *Pelargonium sidoides* devem ser considerados como terapias alternativas ou complementares nessas condições avaliadas. Por sua atividade imunomoduladora e melhora nos quadros clínicos de infecções do trato respiratório, é possível que o extrato de *Pelargonium sidoides* possa ser utilizado também como adjuvante no tratamento da COVID-19. Entretanto, mais estudos se fazem necessários, principalmente ensaios clínicos randomizados, para comparar esses tratamentos com os tratamentos padrão-ouro para as enfermidades citadas.

8. Referências bibliográficas

ARAÚJO, Karla Rafaella Menezes, et al. Plantas medicinais no tratamento de doenças respiratórias na infância: uma visão do saber popular. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, v. 13, n. 3, p. 659-666, 2012.

ASHER, I; PEARCE, N. Global burden of asthma among children. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, v. 18, n. 11, p. 1269–1278, Nov 2014.

BARRETO, Sérgio S. Menna, et al. Pneumologia: No consultório. 1ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

BRAGA, Joelma Correia Beraldo; SILVA, Luan Ramos Da. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19 / Consumption of medicinal plants and herbal medicines in Brazil: consumer profile and its relationship with the COVID-19 pandemic. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 1, p. 3831–3839, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças respiratórias crônicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Cadernos de Atenção Básica, n. 25) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. fitoterapia na atenção básica. Cadernos de Atenção Básica; n. 31(Série A. Normas e Manuais Técnicos), Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 609, de 06 de junho de 2013, retificado em 14 de junho de 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos, 2006.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria De Atenção À Saúde. Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta Nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença Obstrutiva e Pulmonar Crônica – DPOC.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria De Atenção À Saúde. Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta Nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Asma.

BRASIL. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispões sobre “Registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos” constante do anexo desta Resolução. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRENDLER, T.; VAN WYK, B. E. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, v. 119, n. 3, p. 420–433, 2008.

BROWN, D. *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630): alternative treatment of acute upper respiratory tract infections. *Natural Medicine Journal*, v. 1, n. 4, p. 1-6, 2009.

CARDOSO, Alexandre Pinto. Artigo de Revisão A DPOC e o COVID-19 COPD and Covid 19 Resumo Introdução O DPOC e COVID 19 Porque DPOC evolui com mais gravi- dade em COVID-19. v. 29, n. 1, p. 43–46, 2020.

CAREDDU, Domenico ; PETTENAZZO, Andrea. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *International Journal of General Medicine*, v. Volume 11, p. 91–98, 2018.

COELHO, Ketellen Mayara; JUNIOR, Hilton Lopes. Fitoterapia Racional: Riscos da automedicação e terapia alternativa. *Revista Saberes*, v. 3, p. 35-44, 2015.

CRUZ, Marina Malheiro; PEREIRA, Marcos. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 25, n. 11, p. 4547-4557, Nov. 2020.

CUCINOTTA, Domenico; VANELLI, Maurizio. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, v. 91, n. 1, p. 157–160, 2020.

DIAS, Eliana Cristina Moura; TREVISAN, Danilo Donizetti; NAGAI, Silvana Cappelletti; et al. USO DE FITOTERÁPICOS E POTENCIAIS RISCOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: REFLEXÕES PARA PRÁTICA SEGURA. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 41, n. 2, 2018.

DIAS, Fellipe Leonardo Torres et al. Doenças respiratórias no Triângulo Mineiro: Análise epidemiológica e projetiva com a pandemia de COVID-19. Journal of Health & Biological Sciences, v. 8, n. 1, p. 1, 2020.

DYNAMED . Beta-2 Agonist Toxicity - Emergency Management. atual. 30 nov. 2018.

DYNAMED . Systemic Corticosteroids for Asthma in Adults and Adolescents. atual. 30 nov. 2018.

DYNAMED . Ipratropium. atual. 06 abr.. 2021.

FERKOL, Thomas ; SCHRAUFNAGEL, Dean. The Global Burden of Respiratory Disease. Annals of the American Thoracic Society, v. 11, n. 3, p. 404–406, 2014.

FERREIRA, Vitor F. ; PINTO, Angelo C. A fitoterapia no mundo atual. Química Nova, v. 33, n. 9, p. 1829–1829, 2010.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. Cadernos de pesquisa, 2012.

KHALTAEV, Nikolai. Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias. O Impacto Global da Doença Respiratória Segunda edição. México, Associação Latinoamericana de Tórax, 2017.

JEKABSONE, Aiste et al. Investigation of antibacterial and antiinflammatory activities of proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* dc root extract. Nutrients, v. 11, n. 11, 2019.

KAMIN, W. et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6-18 years old) with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, v. 99, n. 4, p. 537–543, 2010.

KUSCHNIR, Fábio Chigres et al. ERICA: Prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Revista de Saude Publica*, v. 50, n. supl 1, p. 1s-10s, 2016.

LI, Jie et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 3, p. 1449–1458, 2021.

LOURENÇO, Ana Rita Pinho. *Fisiopatologia e farmacoterapia da asma*. 2015. Tese de Doutorado.

LUNA JR et al. Phytomedicine Immune responses induced by *Pelargonium sidoides* extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: Modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. *European Journal of Integrative Medicine*, v. 18, n. 4, p. 303–308, 2011.

MAZZUCO, Bruna et al. *Pelargonium sidoides* dc.(umckaloabo): histórico do uso, aspectos taxonômicos, ecológicos, fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos. *Tecnologia e Ambiente*, v. 20, 2014.

OPAS/OMS. Progresso global no combate à tuberculose está em risco, afirma OMS. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde; 2020.

PATIROGLU, Turkan et al. Phytomedicine The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *European Journal of Integrative Medicine*, v. 19, n. 11, p. 958–961, 2012.

QUEIROZ, Cleriston Farias et al. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: relationship with FEV 1 reversibility. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 42, n. 4, p. 241-247, 2016.

RILEY, David S et al. Efficacy and Tolerability of High-dose Pelargonium Extract in Patients With the Common Cold ,2018.

RILEY, David S et al. Treatment with EPs 7630 , a *Pelargonium Sidoiodes* Root Extract , Is Effective and Safe in Patients with the Common Cold : Results From a Randomized , Double Blind , Placebo- Controlled Clinical Trial. v. 18, n. 1, 2019.

ROSS, Stephanie Maxine. African Geranium (EPs 7630), Part I A Proprietary Root Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) Is Found to Be Effective in Resolving Symptoms Associated With the Common Cold in Adults. n. EPs 7630, p. 106–109, 2012.

ROTH, Michael et al. *Pelargonium sidoides* radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. PLoS ONE, v. 14, n. 2, p. 1–18, 2019.

SILVA, Juliana Fonseca Moreira et al. DIÁLOGOS SOBRE FITOTERAPIA. Editora, v. 1, n. 9, p. Lv9-Lv9, 2020.

SILVA FILHO, E.B et al. Infecções respiratórias de importância clínica: uma revisão sistemática. Revista FIMCA. 2017;4(1):7–16.

TAHAN, Fulya; YAMAN, Melih. Phytomedicine Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs ® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children ? European Journal of Integrative Medicine, v. 20, n. 2, p. 148–150, 2013

TIMMER, Antje; GÜNTHER, Judith; MOTSCHALL, Edith; et al. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013.

WANNMACHER, Lenita. Evidências sobre uso de antibacterianos nas infecções respiratórias altas. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde-Brasil, 2006.

WONG, David M; BLUMBERG, Dean A ; LOWE, Lisa G. Guidelines for the Use of Antibiotics in Acute Upper Respiratory Infections. American Family Physician, v. 74, n. 6, p. 956–966, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO traditional medicine strategy: 2014 - 2023.
World Health Organization, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the
media briefing on COVID19 -March 2020.