



Projeto de pesquisa

Xarope de *Justicia pectoralis* Jacq. (*Acanthaceae*) no tratamento de tosse aguda em crianças com infecção das vias aéreas superiores: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e placebo-controlado.

Investigador principal

João Paulo Negreiros

Orientador

Fabio Carmona

Investigadores associados

Davi Casale Aragon

Ana Maria Soares Pereira

Ribeirão Preto, 2022.

Sumário

Resumo	3
1 Introdução	4
2 Objetivos	6
2.1 Primário	6
2.2 Secundários	6
3 Pacientes e métodos	6
3.1 Critérios de inclusão	7
3.2 Critérios de exclusão	7
3.3 Protocolo	7
3.4 Alocação aleatória, cegamento e allocation concealment	7
3.5 Preparação e controle de qualidade do fitoterápico	8
3.5.1 Preparação da droga vegetal	8
3.5.2 Controle de qualidade	8
3.6 Preparação do placebo	8
3.7 Posologia.....	8
3.8 Coleta de dados	9
3.8.1 Contagem da tosse por inteligência artificial	9
4 Análise crítica de riscos e benefícios	9
4.1 Riscos	9
4.2 Benefícios	11
4.3 Variáveis.....	11
4.3.1 Dependentes	11
4.3.2 Independentes	11
4.4 Análise estatística	12
4.5 Tamanho da amostra	12
5 Resultados esperados.....	12
6 Cronograma	12
7 Orçamento	13
8 Referências	14

Resumo

Introdução: A tosse é considerada como principal mecanismo de defesa inespecífica do aparelho respiratório, responsável por eliminar bactérias, material particulado e muco que se deposita ao longo do trato respiratório, sendo a causa mais comum para buscar atendimento médico em atenção primária e pode ser penoso para a criança e sua família. Isso leva pais e cuidadores a adquirir medicamentos para tosse comercializados sem prescrições médicas de eficácia limitada. Além do mais, que podem causar efeitos adversos graves, especialmente em crianças abaixo dos dois anos. No Brasil, plantas medicinais são tradicionalmente utilizadas para alívio dos quadros de tosse aguda pós-viral. Uma delas é a *Justicia Pectoralis* Jacq. (*chambá*).

Objetivos: Avaliar se um xarope contendo *J. pectoralis* é mais efetivo do que o placebo na diminuição da frequência de tosse em crianças com tosse aguda pós-viral, investigando o efeito na intensidade da tosse e sensação de incômodo na criança e na família, e correlacionar a frequência de tosse avaliada por meio do aplicativo de rastreamento de tosse Hyfe Cough com a percepção familiar.

Método: Trata-se de ensaio clínico de grupos paralelos, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.

Resultados esperados: Espera-se que o xarope de *J. pectoralis* seja superior ao placebo no alívio da tosse em crianças com tosse aguda pós-viral. Isto será utilizado para validação da eficácia deste produto e sua inclusão no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.

1 Introdução

A tosse é considerada como principal mecanismo de defesa inespecífica do aparelho respiratório, responsável por eliminar bactérias, material particulado e muco que se deposita ao longo do trato respiratório, ainda tem funções de proteger a entrada de alimentos na via respiratória e evitar sua ruptura em casos de hiperdistensão da mesma (Torres & Augustin, 2019).

Com a emergência da doença causada pelo novo coronavírus de 2019 (COVID-19), surgiu um aumento na preocupação com diagnóstico precoce para realização de isolamento social de indivíduos infectados, além da busca de contactantes, para impedir a progressão do vírus. Como a tosse seca é um dos principais sintomas apresentados pelo paciente, e com a necessidade da criação de tecnologias de triagem de forma barata, rápida e de alta escala, foram criados programas à base de inteligência artificial (IA) que conseguem rapidamente e de forma não invasiva auxiliar no diagnóstico e evolução clínica de afecções respiratórias somente pela análise dos sons e frequência da tosse do paciente. Dentre esses, o COUGHVID é um programa disponível publicamente, baseado num conjunto de dados de “crowdsourcing”, que é capaz de realizar por meio de IA tal comparação e avaliação (Orlandic et al., 2021).

A causa mais comum de tosse aguda (menos que 4 semanas) em crianças é a infecção de vias aéreas superiores (IVAS). O termo atualmente utilizado é tosse aguda pós-viral. É a causa mais comum de busca de atendimento médico em atenção primária e pode ser penoso para a criança e sua família. Isso leva pais e cuidadores a adquirir medicamentos para tosse comercializados sem prescrições médicas. Algumas vezes esses medicamentos são prescritos por médicos. A evidência de eficácia desses medicamentos é limitada. Além do mais, tais produtos podem causar efeitos adversos graves, especialmente em crianças abaixo dos dois anos (Murgia et al., 2021).

No Brasil, plantas medicinais são tradicionalmente utilizadas para alívio os quadros de tosse aguda pós-viral. Uma delas é *Justicia Pectoralis* Jacq. (chambá, trevo cumaru ou tilo, *Acanthaceae*). A presença das substâncias cumarina e umbeliferona confere efeito anti-inflamatórios, antitussígenos e broncodilatadores a esta espécie (Corrêa & Alcântara, 2012b; Leal et al., 2017; Lino et al., 1997). Esta espécie consta na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) (BRASIL, 2009).

J. pectoralis apresenta propagação constante ao longo de todo ano, preferencialmente em locais que não são expostos à luz solar direta o tempo todo. Essa espécie é amplamente encontrada em muitos países da América Central e do Sul, especificamente no Brasil tem sido utilizada com maior frequência nas regiões Norte e Nordeste (Lino *et al.*, 1997; Oliveira *et al.*, 2000). A espécie também tem sido empregada como sedativo, bem como para o tratamento de epilepsia e outras doenças em face de suas ações no sistema nervoso central (Corrêa & Alcântara, 2012a).

Baseado no exposto, um estudo inicial conduzido por Cameron *et al* (2005) constatou-se que o extrato aquoso, em particular, da espécie *J. pectoralis*, apresentou propriedades anti-histamínicas e anti-inflamatórias em experimentos em animais, podendo trazer benefícios para o tratamento de indivíduos asmáticos, que normalmente apresentam produção acentuada de muco (Cameron *et al.*, 2015).

Em termos de constituição química dessa planta medicinal são encontrados a 1-2 benzopirona e a umbeliferona como substâncias predominantes. Esses, possivelmente, são os constituintes bioativos da espécie. Algumas propriedades farmacológicas a elas associadas e descritas são: anti-inflamatórias, antioxidantes, relaxante muscular e antinoceptivas (Fonseca *et al.*, 2010).

J. pectoralis consta no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, com a indicação de “auxiliar como expectorante”, na forma de chá (infusão), porém com indicação acima de 18 anos (BRASIL, 2021).

Em um ensaio clínico, Nobre *et al* (2006) incluíram 37 pacientes de 11 a 70 anos de idade com asma leve a moderada. Os participantes receberam um xarope de *J. pectoralis* e *Plectranthus amboinicus* Spreng. (Lamiaceae) (5 mL três vezes ao dia por duas semanas). Após uma semana de uso do xarope, 73% dos pacientes apresentaram aumento significativo do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁), e 19% apresentaram este aumento após duas semanas. Também houve melhora da capacidade vital forçada (CVF) e do *peak-flow* (PF) na maioria dos pacientes (Nobre *et al.*, 2006).

Em um ensaio clínico prévio, 114 crianças com idade entre 1 a 12 anos foram alocadas aleatoriamente para receber um xarope de *J. pectoralis* ou placebo. *J. pectoralis* foi superior ao placebo em aliviar a frequência e a intensidade da tosse, a intensidade da congestão nasal, e em melhorar a qualidade do sono, tanto para a criança, quanto para o cuidador. Neste estudo, os desfechos primários foram medidos

usando as escalas de Likert, que refletem somente a percepção subjetiva do pai/cuidador da tosse da criança (Nascimento et al., 2021).

Ensaio clínico com avaliação mais objetiva da tosse são escassos, especialmente os que investigam o uso de fitoterápicos. Estudos como estes são importantes para validar o conhecimento e as práticas tradicionais, apoiando o uso de tratamentos seguros e eficazes para tosse. Além disso, validar soluções tecnológicas para rastreamento de tosse como um desfecho primário objetivo em ensaios clínicos pode aumentar a validade interna e fortalecer a evidência.

Desta forma, o presente projeto de pesquisa foi elaborado para responder à seguinte pergunta (PICOT): Em crianças com tosse aguda devido infecção das vias aéreas superiores (IVAS) (P), um xarope contendo *Justicia pectoralis* Jacq. (*Acanthaceae*) (I), se comparado com placebo (C), reduz significativamente a frequência de tosse (O) após duas semanas (T)?

2 Objetivos

2.1 Primário

Investigar se um xarope contendo *J. pectoralis* é mais efetivo do que o placebo na diminuição da frequência de tosse em crianças com tosse aguda pós-viral.

2.2 Secundários

1. Investigar o efeito de *J. pectoralis* na intensidade da tosse e na sensação de incômodo na criança e na família.
2. Investigar a correlação/concordância entre a frequência de tosse avaliada pelos pais/cuidadores (questionário) e o aplicativo de rastreamento de tosse Hyfe Cough (<https://www.hyfeapp.com/>, Hyfe Inc., <https://www.hyfe.ai/>).

3 Pacientes e métodos

Trata-se de ensaio clínico de grupos paralelos, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. O presente projeto foi elaborado de acordo com as recomendações CONSORT para ensaios clínicos (<http://www.consort-statement.org>) e seu suplemento para fitoterápicos (Gagnier et al., 2006). O estudo seguirá as recomendações da Declaração de Helsinki e a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O estudo será submetido a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). A participação será possível mediante de assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e

um termo de assentimento para o paciente, quando aplicável. Antes de iniciar o estudo, este será registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>).

3.1 Critérios de inclusão

- Idade de 1 mês até 12 anos;
- Sintomas clínicos de IVAS;
- Até 48 horas de início de sintomas;
- Não ter asma ou outras doenças respiratórias crônicas;
- Não ter coagulopatias;
- Não estar usando anticoagulantes.

3.2 Critérios de exclusão

- Solicitação dos pais/cuidadores;
- Ocorrência de qualquer evento adverso grave.

3.3 Protocolo

Crianças que chegam a serviços de pronto-atendimento serão triadas de acordo com critérios de inclusão. Pais ou cuidadores das crianças elegíveis serão convidados a participar do estudo. Um TCLE assinado será requerido pelos pais ou guardiões legais. Após concordância, eles responderão um questionário (pré-intervenção, 2 dias, 1 semana, e 2 semanas após intervenção) com questões a respeito de frequência de tosse, intensidade e distúrbios do sono.

Eles também irão instalar um aplicativo em seus smartphones (Hyfe Cough Tracker) e receber treinamento a respeito de seu uso. Este aplicativo irá monitorizar a frequência de tosse durante as primeiras quatro horas de sono antes da intervenção e durante as noites seguintes até duas semanas a partir do início da intervenção.

3.4 Alocação aleatória, cegamento e allocation concealment

Os participantes serão aleatoriamente alocados na razão de 1:1 para receber *J. pectoralis* ou placebo. A lista de alocação será preparada previamente no serviço Sealed Envelope (<https://www.sealedenvelope.com>), em blocos de tamanho aleatório 4 ou 6.

O processo de alocação será feito no sistema REDCap, garantindo o *allocation concealment*. O pesquisador e o participante serão cegos quanto à alocação e ao tratamento recebido.

Os frascos serão identificados apenas com “Produto A” e “Produto B” e a data de validade, não sendo possível diferenciar os dois produtos. Após a alocação, o participante receberá um frasco identificado com a letra para a qual foi alocado.

3.5 Preparação e controle de qualidade do fitoterápico

A espécie será cultivada na instituição Horto de Plantas Medicinais Ordem e Progresso, Casa Espírita Terra de Ismael (CNPJ: 01.824.056/0001-23, localização: latitude 21°04' 16,80" sul; longitude 47 °44' 11,39" oeste, 564 metros) com autorização do governo brasileiro.

3.5.1 Preparação da droga vegetal

A coleta das folhas de *J. pectoralis*, local de maior concentração dos seus princípios ativos, para o preparo de droga vegetal, será realizada no período da manhã, entre 9 e 10 horas. Em seguida procederá para o processo de secagem onde elas ficarão em estufa com ar circulante a 45 °C, por 36 horas. A droga vegetal será acondicionada por até 120 dias em ambiente seco. Após este período, a droga vegetal será pulverizada em moinho de faca, até a granulometria de 40 mesh. A partir da droga vegetal, será preparada uma tintura a 20% por maceração em solução hidroetanólica (70% v/v). Posteriormente, a tintura de *J. pectoralis* será incorporada (10% v/v) em xarope simples preparado de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (BRASIL, 2019).

3.5.2 Controle de qualidade

A droga vegetal será submetida a controle de qualidade organoléptico e microbiológico. O produto acabado será submetido a controle de qualidade físico-químico, microbiológico e fitoquímico, com determinação das concentrações de cumarina e umbeliferona.

3.6 Preparação do placebo

Um xarope simples com corante verde será utilizado como placebo. Terá coloração e aspecto idênticos ao xarope ativo e será acondicionado em frascos idênticos.

3.7 Posologia

Os participantes alocados no grupo tratamento receberão frascos contendo o xarope de *J. pectoralis* ou o placebo e deverão utilizar 0,5 mL/kg/dia divididos em 3 tomadas diárias. Por exemplo, uma criança de 20 kg deverá utilizar 10 mL de xarope por dia, ou aproximadamente 3,5 mL por tomada, três vezes ao dia. O tratamento deverá durar duas semanas.

3.8 Coleta de dados

Todos os dados serão coletados diretamente na plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*) (Harris et al., 2009). O questionário de dados demográficos e o primeiro questionário sobre a tosse serão respondidos presencialmente. Os questionários subsequentes sobre a tosse serão enviados para os pais/responsáveis por e-mail ou por SMS para serem respondidos a distância.

3.8.1 Contagem da tosse por inteligência artificial

No momento da inclusão no estudo, os pais/cuidadores deverão instalar em seu telefone celular (*smartphone*) um aplicativo de rastreamento de tosse Hyfe Cough Tracker (<https://www.hyfeapp.com/>, Hyfe Inc., <https://www.hyfe.ai/>), com auxílio do pesquisador. Os trechos a seguir são adaptados da página da empresa (<https://www.hyfe.ai/irb>).

O aplicativo Hyfe Cough Tracker é um aplicativo para dispositivos móveis destinado a monitorar a tosse. Os pesquisadores irão auxiliar os participantes a fazer o download do aplicativo em seus *smartphones* pessoais (Android ou iOS) e eles irão autorizar a gravação dos sons de tosse por um período de 14 dias. O aplicativo grava e processa sons continuamente, e salva um trecho menor do que 0,5 segundo sempre que um som “explosivo” é detectado acima de um determinado limite determinado pelo ruído ambiente. Essas breves gravações são salvas em um servidor e classificadas como sendo tosse usando um algoritmo de aprendizado de máquina. Cada gravação de som inclui uma identificação de horário e, se estiver habilitado pelo usuário, uma localização por coordenada de GPS. A contagem da tosse é apresentada em um gráfico de barras no aplicativo. Ao final dos 14 dias os dados coletados pelo aplicativo serão transferidos para a equipe de pesquisa (ver detalhamento mais adiante).

4 Análise crítica de riscos e benefícios

4.1 Riscos

Foram antecipados pelos pesquisadores os seguintes riscos:

- 1) Risco de quebra de privacidade e/ou confidencialidade – para isto os pesquisadores não irão coletar dados que possam identificar os sujeitos de pesquisa e todos os dados da pesquisa serão coletados e armazenados diretamente na plataforma REDCap. A ferramenta REDCap garante a confidencialidade dos dados da pesquisa e possui

controle de acesso individual com senha. Os dados são protegidos e o sistema é adequado à Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

- 2) Risco de evento adverso devido ao uso do fitoterápico – os pesquisadores irão perguntar se há histórico de reação de hipersensibilidade à espécie *J. pectoralis* ou a outras espécies da família *Acanthaceae*. Pacientes com histórico positivo não serão incluídos. Haverá monitoramento por telefone de eventos adversos.
- 3) Gravação de trechos de áudio e envio para servidores de terceiros. Com relação a este risco, os trechos a seguir são adaptados da página da empresa (<https://www.hyfe.ai/irb>):

Não há desconforto associado com a gravação de sons. Há risco possível, embora mínimo, de:

- a) Vazamento de informações confidenciais, que será minimizado com a utilização do próprio aparelho do participante, o não envio de informações que possam identificar o participante, e o uso da plataforma REDCap.
- b) Gravação de sons apresenta aspectos preocupantes com relação à privacidade. Estes aspectos podem ser abordados em diferentes níveis:
 - i) Nível do dispositivo móvel – enquanto gravações prolongadas de sons podem ser usadas para identificar participantes (tais como Amazon's Alexa device [Alexa User Guide 2020]), as gravações curtas (<0,5 s) feitas pelo aplicativo Hyfe Cough Tracker não permitem identificar o participante. Conversações e sons do ambiente não são gravados.
 - ii) Nível do estudo – em todas as etapas, os participantes podem optar por desistir do estudo e seus dados serão completamente removidos de todos os servidores. O TCLE descreve explicitamente e exatamente o que é e o que não é gravado. Os pesquisadores utilizarão encriptação de dados como ferramentas para garantir maior segurança dos dados coletados e enviados pela Google Cloud platform. O serviço Firebase usa encriptação e protocolos de segurança de nível industrial. O serviço Firestore, onde as gravações são armazenadas é *compliant* com a HIPAA norte-americana. Tanto os arquivos de áudio quanto os metadados são encriptados e enviados usando conexão HTTPS. Quando o servidor recebe um arquivo, ele é processado pelos algoritmos Hyfe e os sons com maior probabilidade

de serem tosse são armazenados em arquivos com duração <0,5 s em discos encriptados. Os servidores estão fisicamente localizados nos Estados Unidos.

- iii) Nível de compartilhamento de dados – os dados serão transferidos da empresa Hyfe para a equipe de pesquisa através de uma transferência de dados que ocorre em intervalos regulares (geralmente uma vez por semana). Cada participante da pesquisa será associado a um número de “identidade Hyfe”; todos os arquivos de áudio e os metadados transferidos da empresa Hyfe para a equipe de pesquisa ficará associado ao participante através deste número. A Hyfe não irá acessar a identidade dos participantes. Os dados serão transferidos de forma encriptada através de um canal seguro HTTPS; somente o pesquisador principal ou alguém autorizado por ele na equipe de pesquisa terá acesso à chave de decifração. O software usado para fazer as transferências será uma aplicação web personalizada hospedada na Google Cloud platform em servidores fisicamente localizados nos Estados Unidos.

Todos os dados serão armazenados em servidores seguros. Os pesquisadores aderem estritamente aos princípios de compartilhamento de dados para o bem comum e irão depositar os dados de áudio apropriadamente anonimizados no sistema Sage Bionetworks Synapse (https://sagebionetworks.org/tools_resources/synapse-platform/) especificamente para assegurar que todos os dados de pesquisa sejam compartilhados em concordância com padrões éticos e legais e a serviço da melhoria global da saúde.

4.2 Benefícios

Caso o xarope de *J. pectoralis* seja eficaz no controle da tosse, os participantes que forem alocados para recebê-lo terão alívio deste sintoma. Para a sociedade, o estudo pode validar a eficácia de um fitoterápico para tosse em crianças.

4.3 Variáveis

4.3.1 Dependentes

- Desfecho primário: frequência de tosse (Escala de Likert)
- Desfechos secundários: frequência de tosse (aplicativo), intensidade de tosse (escala de Likert), e distúrbios de sono (escala de Likert)

4.3.2 Independentes

- Grupo de tratamento (*J. pectoralis* ou placebo)

- Idade (anos completos)
- Tempo desde início dos sintomas (dias)

4.4 Análise estatística

Os resultados obtidos nos três questionários após intervenção serão divididos pelo resultado pré-tratamento, resultando na porcentagem de mudança em relação ao basal.

A frequência de tosse nas 14 noites pós-intervenção (tosses/hora) serão divididas pela frequência pré-tratamento, resultando na porcentagem de mudança em relação ao basal.

O percentual médio de mudança em variáveis de tosse (escala de Likert e frequência) serão comparados entre os dois grupos de intervenção por ajuste de um modelo de regressão linear.

A frequência de tosse entre os dois grupos será correlacionada com os valores correspondentes da escala de Likert (aferidos no mesmo dia) para a frequência da tosse calculando-se o coeficiente de correlação de Spearman.

Será adotada significância de 5% e o software Stata SE 14.0 (StataCorp, EUA).

4.5 Tamanho da amostra

Assumindo-se uma redução de 30% na frequência de tosse no grupo de intervenção e ausência de resposta significativa no grupo placebo, com desvio-padrão de 50%, significância de 5% e poder de 80%, 45 participantes seriam necessários em cada grupo. Planejamos convocar 50 participantes por grupo para acomodar desistentes.

5 Resultados esperados

Espera-se que o xarope de *J. pectoralis* seja superior ao placebo no alívio da tosse em crianças com tosse aguda pós-viral. Isto será utilizado para validação da eficácia deste produto e sua inclusão no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.

6 Cronograma

O cronograma proposto para a pesquisa está apresentado a seguir:

Período	2022/2023
---------	-----------

Meses	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	JAN	FEV	MAR
Pesquisa bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X					
Definição do tema	X												
Definição da metodologia	X	X											
Preparação para coleta de dados		X											
Entrada com projeto de pesquisa no CEP		X											
Apresentação do projeto			X	X									
Coleta de dados					X	X	X	X					
Análise dos dados							X	X					
Discussão dos resultados								X	X				
Elaboração da conclusão										X	X		
Ajustes finais												X	
Apresentação do tcc													X
Entrega versão final													X

7 Orçamento

O orçamento para realização desta pesquisa encontra-se a seguir:

Item	Descrição	Qtd.	Preço	Total
1	Xarope de <i>J. pectoralis</i> (200 mL)	50		
2	Xarope placebo (200 mL)	50		
3	Licença de uso do aplicativo Hyfe Cough Tracker	1		
4	Material de escritório			500,00
5	Coluna cromatográfica	1		
6	Padrão analítico Cumarina	1		
7	Padrão analítico Umbeliferona	1		
	Total			

8 Referências

- BRASIL. (2009). *RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- BRASIL. (2019). *Farmacopeia Brasileira* (6a ed.). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- BRASIL. (2021). *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira* (2ª). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- Cameron, C., Jacob, A., Thomas, E., & Levy, A. (2015). Preliminary Investigations of the Anti-asthmatic Properties of the Aqueous Extract of *Justicia pectoralis* (Fresh cut). *West Indian Medical Journal*, 64(876), 1–2. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.149>
- Corrêa, G. M., & Alcântara, A. F. D. C. (2012a). Chemical constituents and biological activities of species of *Justicia* - a review. *Rev.Bras.Farmacogn. Braz.J.Pharmacogn.*, 22(May 2011), 220–238.
- Corrêa, G. M., & Alcântara, A. F. de C. (2012b). Chemical Constituents and Biological Activities of *Justicia* - a review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(1), 220–238.
- Fonseca, F. N., Silva, A. H., & Leal, L. K. a. M. (2010). *Justicia pectoralis* Jacq: , Acanthaceae: preparation and characterisation of the plant drug including chromatographic analysis by HPLC-PDA. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(6), 871–877. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000049>
- Gagnier, J. J., Boon, H., Rochon, P., Moher, D., Barnes, J., & Bombardier, C. (2006). Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(11), 1134–1149. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.12.020>
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*, 42(2), 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- Leal, L. K. A. M., Silva, A. H., & Viana, G. S. de B. (2017). *Justicia pectoralis*, a coumarin medicinal plant have potential for the development of antiasthmatic drugs? *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 27(6), 794–802. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.09.005>
- Lino, C. S., Taveira, M. L., Viana, G. S. B., & Matos, F. J. A. (1997). Analgesic and

- antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. *Phytotherapy Research*, 11(3), 211–215. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199705\)11:3<211::AID-PTR72>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199705)11:3<211::AID-PTR72>3.0.CO;2-W)
- Murgia, V., Ciprandi, G., Votto, M., De Filippo, M., Tosca, M. A., & Marseglia, G. L. (2021). Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergologia et Immunopathologia*, 49(3), 173–184. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.71>
- Nascimento, W. de M. C., Arcanjo, F. P. N., Bandeira, M. A. M., Prado, B. L., Fernandes, M. E. F., Brito, E. C. O., Monte, B. F., Nascimento, A. A. do, Oliveira, A. F. Q. de, Portela, L. C., & Arcanjo, C. C. (2021). Chamb (*Justicia pectoralis*) syrup for the treatment of cough and respiratory symptoms: A randomized clinical trial. *Journal of Medicinal Plants Research*, 15(3), 118–124. <https://doi.org/10.5897/JMPR2020.7047>
- Nobre, M. E. P., Leite, G. L., Barbosa, M. A. C., Prohasca, F., Sousa, L. R. C., Solon, P. C. D., Brito, S. P. C. de, & Viana, G. S. B. (2006). Avaliação da eficácia do xarope de Chambá (*Justicia pectoralis* Jacq.) na função pulmonar de pacientes asmáticos. *J Bras Fitomedicina*, 4(1), 4–10.
- Orlandic, L., Teijeiro, T., & Atienza, D. (2021). The COUGHVID crowdsourcing dataset, a corpus for the study of large-scale cough analysis algorithms. *Scientific Data*, 8(1), 156. <https://doi.org/10.1038/s41597-021-00937-4>
- Torres, L. A. G. M. M., & Augustin, A. E. (2019). Tosse Crônica. In M. M. Mussi & V. P. L. Ferriani (Eds.), *Condutas em Pediatria* (1ª, pp. 589–594). Atheneu.