



Eficácia do extrato de casca de canela no tratamento da rinite alérgica

Giovana Scachetti¹, Osmar C. Person¹, Beatriz G. Soares¹, Rafael Porpino¹, Priscila Bogar¹, Fernando V. Angélico Júnio¹

¹Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, São Paulo, Brazil.

RESUMO

OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança do extrato de canela intranasal (CE) no manejo de pacientes com rinite alérgica (RA).

MÉTODOS

Revisão sistemática, utilizando os procedimentos metodológicos padrão recomendados pela Cochrane para pesquisar seis bases de dados: Cochrane, PUBMED, EMBASE e LILACS, desde o início da base de dados até maio de 2020, para identificar ensaios clínicos randomizados que avaliam o uso de CE no tratamento de RA.

RESULTADOS

Incluímos dois ensaios envolvendo um total de 100 participantes. Os estudos apresentaram baixo risco de viés. Todos os estudos tiveram critérios de seleção de participantes e medição de resultados semelhantes, permitindo uma meta-análise. Ambos os estudos utilizaram um instrumento validado (questionário de qualidade de vida para rinoconjuntivite - RQLQ) para este desfecho primário (SMD -1,06; intervalo de confiança de 95% (IC) -1,58 a -0,59, P <0,0001). Todos os estudos resultaram em pelo menos algum benefício clínico com o uso de CE em comparação com o placebo. Nenhum dos estudos incluídos relatou quaisquer efeitos adversos significativos.

CONCLUSÃO

Apesar das evidências de dois estudos mostrarem certos efeitos positivos da resposta para CE em avaliação no tratamento de RA. Não encontramos evidências sobre a eficácia do extrato de casca de canela para a rinite alérgica. Ensaios clínicos randomizados bem conduzidos usando CE são necessários para avançar ainda mais em nossa compreensão da eficácia da RA.

DESCRITORES

Rinite alérgica. Canela. Rinite. Alergia. Meta-análise.

Corresponding author:

Giovana Scachetti, Medicina, Medical School, Faculdade de Medicina do ABC, Av. Lauro Gomes, 2000, Santo André, São Paulo, Brazil.

Email: giovana.scachetti@gmail.com

Tel: +55(11) 951419502

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0308-2438>

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2020;1;1;57-60>

INTRODUÇÃO

A rinite alérgica (RA) é uma das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo, afeta cerca de 500 milhões de pessoas em todo o mundo, com maior incidência nos países industrializados ocidentais. Geralmente requer anos de tratamento sintomático porque as alergias são crônicas, começando na infância e durando até o final da idade adulta. Estima-se que a RA afete aproximadamente 113 milhões de pessoas na Europa e 30 a 60 milhões nos Estados Unidos¹. O custo direto estimado da RA em 2005 foi de US \$ 11,5 bilhões, de acordo com a Medical Expenditure Panel Survey, uma pesquisa longitudinal que coleta informações detalhadas sobre o uso e gastos com saúde nos Estados Unidos².

O próprio processo da doença é iniciado quando um indivíduo é exposto a um alérgeno que estimula as respostas inflamatórias mediadas pela imunoglobulina E (IgE) na mucosa nasal. Isso leva à sensibilização ao alérgeno e ao desenvolvimento de uma reação atópica que se manifesta sintomaticamente como rinorreia, prurido, espirros e congestão nasal³.

O tratamento farmacológico com anti-histamínicos e corticosteroides tópicos demonstrou reduzir os sintomas, mas não altera o curso da doença. A imunoterapia específica para alérgenos (TIA) é o único tratamento curativo até agora, mas é muito duradouro e não é recomendada para sensibilizações múltiplas ou alergia alimentar (juntas) devido ao risco de efeitos colaterais sistêmicos graves. Muitos pacientes recorrem a terapias complementares e alternativas como acupuntura, medicina tradicional chinesa, homeopatia e fitoterapia para o manejo de doenças com mais ou menos evidências contra sua eficácia⁴.

Foi relatado que o extrato de canela (CE) derivado da casca de canela exerce efeitos antioxidantes, antineoplásicos, anti-diabéticos, anti-inflamatórios e anti-alérgicos *in vivo* e *in vitro*⁵⁻⁹. CE inibe a liberação de histamina e a síntese de mediadores lipídicos durante a doença alérgica. Por exemplo, estudos *in vivo* em pacientes com rinite alérgica sazonal demonstraram propriedades anti-alérgicas da CE após a provocação do alérgeno em relação aos sintomas nasais e liberação de prostaglandina D₂. Mais recentemente, estudos sugerem que a CE pode ser um agente terapêutico anti-alérgico promissor, especialmente para pacientes com dermatite atópica, mas também no contexto de anafilaxia e inflamação das vias aéreas¹⁰.

Até o momento, um número limitado de ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia da EC para o tratamento da RA, geralmente com conclusões a favor de seu uso. Nenhuma revisão sistemática foi realizada para avaliar seus benefícios no manejo da RA, com potencial para melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir os medicamentos em uso. O presente estudo busca revisar sistematicamente o papel do CE como um tratamento adjuvante para RA.

MÉTODOS

Uma revisão sistemática abrangente da literatura foi realizada usando os procedimentos metodológicos padrão recomendados pela Cochrane para pesquisar seis bancos de dados: Cochrane - Registro Central de Ensaios Controlados - CENTRAL, PUBMED, EMBASE, LILACS, QINSIGHT e CQVIP, desde o início do banco de dados até maio de 2020, para identificar ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso da casca de canela no tratamento da rinite alérgica. A pesquisa foi limitada a estudos realizados em humanos. Os critérios de pesquisa incluíram os termos Medical Subject Headings (MESH) "rinite" e "canela".

Apenas ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes com rinite alérgica, com padrões de avaliação de pontos especificados, medidas de desfecho definidas e fornecimento de informações de eficácia ou segurança foram revisados. Os critérios de exclusão foram um alto risco de viés, se fornecer dados insuficientes, se focado em paciente com asma, se a

terapia combinada continha intervenções, que examinou AR mista não alérgica ou de rinosinusite ou incluiu pacientes com qualquer condição clínica significativa ou anormalidade.

Dois autores (GS e BGS) examinaram independentemente as citações identificadas e selecionaram aquelas julgadas possivelmente relevantes por ambos para a leitura do texto completo. Em caso de discordância ou incerteza da relevância do estudo com base no título e na triagem do resumo, também recuperamos o artigo em texto completo. Os dois revisores independentes leram cada artigo completo, extraíram os dados e avaliaram cada um para possível inclusão de acordo com os critérios de seleção. Qualquer inconformidade foi resolvida por consenso. Os indicadores de ponto final foram determinados avaliando as escalas mais comumente usadas a partir das características dos dados.

Os dados foram então extraídos de estudos individuais e reunidos em um banco de dados padronizado usando o software Cochrane Review Manager 5.3 versão do software (The Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Valores médios, desvios padrão e tamanhos de amostra foram usados para cada critério objetivo comparável. Esses dados foram então formatados em gráficos de floresta e funil para ilustrar a força relativa dos efeitos do tratamento e avaliação do viés de publicação, respectivamente. O risco de viés foi avaliado de acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane. Decidimos abandonar os estudos com alto risco de viés. Quando aplicável, os resultados são descritos de acordo com os itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e diretrizes de meta-análises (PRISMA) para relatar revisões sistemáticas e meta-análises, com intervalos de confiança de 95% (IC) relatados ao longo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todos os testes estatísticos.

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica recuperou um total de 84 artigos. A revisão do título e do resumo seguida da exclusão de quaisquer publicações duplicadas resultou em 65 artigos restantes para revisão do texto completo. Após um exame mais detalhado dos títulos e resumos dessas referências, obtivemos cópias em papel completo para 4 citações que eram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. Excluímos um estudo que experimentou os efeitos em camundongos¹¹ e um que usou EC em uma composição, misturado com *Malpighia glabra* e *Bidens pilosa* (ClearGuard™)¹². Nenhum estudo foi excluído devido à falta de dados quantificáveis ou descrição insuficiente do estudo. Não encontramos estudos em andamento e não há estudos aguardando avaliação (Figura 1).

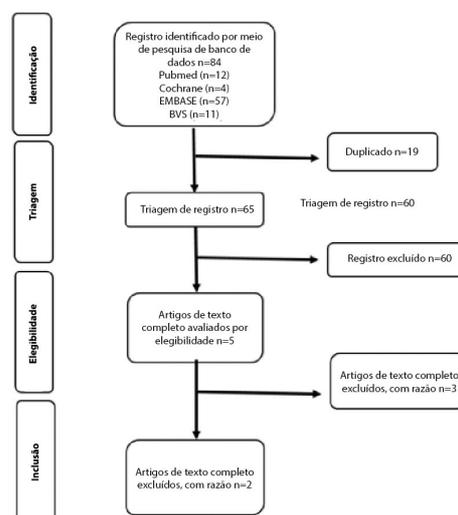


Figura 1. Processo de identificação e seleção do estudo.

Em última análise, o processo de seleção incluiu dois artigos no estudo, envolvendo um total de 100 participantes^{13,14}. Ambos os estudos foram controlados com placebo e randomizados. Os estudos incluídos tinham critérios de seleção de participantes e medição de resultados semelhantes, permitindo uma meta-análise. Os estudos apresentaram baixo risco de viés.

Cada ensaio incluiu dois grupos de participantes: um foi tratado com extrato de canela intranasal (*Cinnamomum zylanicum* bark (TAPP-CZ) em Walanj, *et al*¹³ e *Cinnamomum zylanicum* Syn: *Cinnamomum verum* (IND02) em Steels, *et al*¹⁴ e o outro com placebo (grupo controle). Em ambos os estudos, os participantes foram instruídos a tomar uma injeção por narina, pela manhã e à noite, duas vezes ao dia, usando a mesma dosagem (1g/L), por 4 semanas no primeiro estudo e 7 dias no segundo.

Todos os participantes eram adultos maiores de 18 anos com diagnóstico de rinite alérgica sazonal. Walanj, *et al*¹³ incluiu 40 participantes, separados uniformemente em relação a parâmetros demográficos e basais, como sexo e peso, mas não a idade. A idade média do paciente no grupo placebo (39,85) é significativamente maior ($P < 0,05$) do que a do grupo ativo (32,10). Steels e cols. Incluíram 60 participantes, que os dois grupos eram pareados por idade ($42,8 \pm 14,82$ anos, grupo ativo; $43,7 \pm 14,19$ anos, grupo placebo).

Ambos os estudos usaram medidas de desfecho definidas, particularmente a medição do Questionário de Qualidade de Vida da Rinite (RQLQ), que permitiu uma comparação direta e meta-análise, e, individualmente, o Nasal Symptom Score (NSS) e o Total Nasal Symptom Score (TNSS), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), produtividade do trabalho (Produtividade no Trabalho e Diminuição de Atividades - Alergia Específica) (WPAI-AS) e Problema Específico de Saúde (WPAI: SHP).

A meta-análise demonstrou uma melhora significativa na pontuação global RQLQ nos grupos de intervenção em comparação com o placebo (diferença média padrão [SMD] - 1,06; intervalo de confiança de 95% (IC) -1,58 a -0,54, $P < 0,0001$), também como em sintomas nasais RQLQ (SMD - 1,11; IC 95%, -1,65 a -0,57, $P < 0,0001$), sintomas oculares RQLQ (SMD - 0,86; IC 95%, -1,27 a -0,45, $P < 0,0001$), RQLQ sintomas de febre não-feno (SMD -1,01; 95% CI, -1,71 a -0,35, $P < 0,005$) e problemas práticos RQLQ (SMD -0,78; 95% CI, -1,34 a -0,22, $P < 0,007$) (Figura 2).

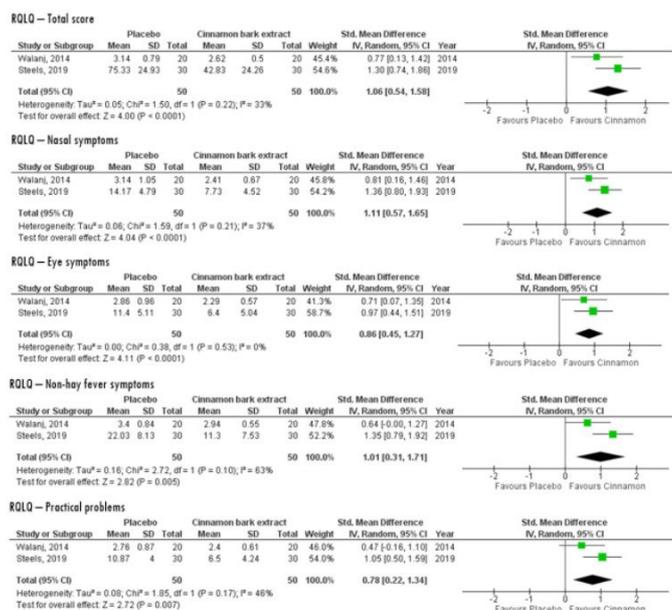


Figura 2. Comparação. Extrato de casca de canela versus placebo Resultado 1. Questionário de Qualidade de Vida em Rinite (RQLQ). CI = confiança; St = desvio padrão.

Walanj, *et al*¹³ revelaram resultados semelhantes usando os dados do TNSS (SMD -0,91; IC 95%, -1,57 a -0,26, $P < 0,006$). A diferença entre CE e placebo foi significativa clínica e estatisticamente. No entanto, quando os parâmetros do NSS foram analisados separadamente, apenas os escores de espirros (CID = 1,09) e drenagem nasal (CID = 1,13) foram significativos clínica e estatisticamente ($P < 0,05$). Os escores médios de NSS ou TNSS não foram significativamente diferentes dos valores correspondentes do grupo de placebo na visita de acompanhamento (4 semanas após o término do tratamento) (Figura 3).

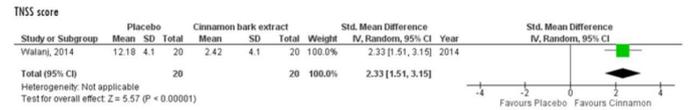


Figura 3. Comparação. Extrato de casca de canela versus placebo Resultado 2. Nasal total (TNSS). CI = intervalo de confiança; St = desvio padrão.

Com o objetivo de avaliar a produtividade do trabalho, Walanj, *et al*¹³ utilizaram o escore WPAI-AS, mostrando diferença significativa entre os grupos após 4 semanas de tratamento (SMD -0,79; IC 95%, -1,43 a -0,14, $P < 0,02$) (Figura 4). No entanto, essa diferença não foi mantida na visita de acompanhamento (4 semanas após o término do tratamento). Steels, *et al*¹⁴ usaram a pontuação WPAI-SHP e notaram uma melhora significativa na produtividade geral do trabalho (SMD -0,75; IC 95%, -1,37 a -0,13, $P < 0,02$) e uma diminuição significativa no comprometimento da atividade diária regular (SMD -0,93; IC 95%, -1,56 a -0,29, $P < 0,004$) a favor do grupo de intervenção, mesmo após apenas 7 dias de tratamento (Figura 5).

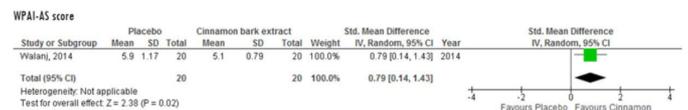


Figura 4. Comparação. Extrato de casca de canela versus placebo Resultado 3. Efeito na produtividade do trabalho e pontuação específica para deficiência de alergia (WPAI-AS). CI = intervalo de confiança; St = desvio padrão.

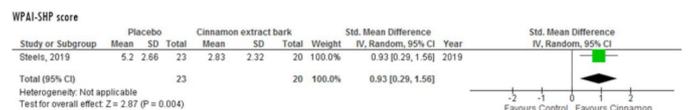


Figura 5. Comparação. Extrato de casca de canela versus placebo Resultado 4. Efeito na produtividade e na melhoria do trabalho - pontuação de problema de saúde específico * WPAI: SHP). CI = intervalo de confiança; St = desvio padrão.

Exclusivamente, Steels, *et al* usaram parâmetros clínicos laboratoriais (análises bioquímicas e hematológicas) como um segundo resultado, financiando uma ampla gama de respostas de IgE com uma distribuição semelhante dos níveis totais de IgE em ambos os grupos. Os grupos foram pareados uniformemente quanto ao número de grupos de alérgenos associados a níveis elevados de IgE.

Poucos eventos adversos foram relatados entre os estudos incluídos. Reclamações incluindo tosse, febre, dor de cabeça, dores no corpo, irritação na garganta e inchaço no lábio inferior foram relatadas em estudos selecionados, mas em taxas que tipicamente espelhavam o grupo do placebo. Não houve eventos adversos graves / com risco de vida e nenhum paciente necessitou de tratamento ou intervenção adicional.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática atual e meta-análise representa a análise mais abrangente até o momento sobre o uso de extrato

de canela para o tratamento da rinite alérgica. Todos os estudos resultaram em pelo menos algum benefício clínico com o uso de CE em comparação com o placebo. Uma meta-análise resultou em resultados concordantes, mostrando uma melhora estatisticamente significativa nos escores de RQLQ de sintomas globais e específicos.

No entanto, algumas limitações nos impedem de fazer recomendações generalizadas com base nesses dados. O grupo geral de participantes manteve-se bastante homogêneo, mas apenas dois estudos compuseram a análise somando 100 participantes. Nenhum participante com menos de 18 anos foi adicionado a este grupo. Além disso, os desfechos foram em sua maioria heterogêneos, limitando a avaliação.

Recentemente, muito sobre o papel da canela na resposta imune humana foi estudado para ser completamente definido. A evidência disponível *in vitro* e *in vivo* sugere que o CZ tem propriedades antimicrobianas, antiparasitárias, antioxidantes e de eliminação de radicais livres. Além disso, a CE parece reduzir a glicose sanguínea, o colesterol sérico e a pressão arterial, sugerindo efeitos cardiovasculares benéficos¹⁵. Em modelos de camundongos, o CE intranasal (TAPP-CZ) foi utilizado na rinite alérgica experimental induzida por ovalbumina e promoveu um potencial profilático, provavelmente através da regulação negativa da liberação de IgE e histamina¹¹. No entanto, um dos estudos incluídos expôs uma distribuição semelhante dos níveis totais de IgE nos grupos de controle e intervenção.

O mecanismo pelo qual a canela pode modular as doenças atópicas permanece pouco compreendido e provavelmente serão necessários estudos adicionais de translação para esclarecer isso no futuro. O estudo atual sugere que a CE tem potencial para alterar a gravidade da doença, os sintomas e a qualidade de vida em pacientes com RA. Resultados positivos foram relatados na maioria dos estudos sem eventos adversos significativos.

CONCLUSÃO

Apesar dos estudos demonstrarem que o extrato de casca de canela tem efeitos benéficos no tratamento da rinite alérgica, existem poucos estudos neste tema, com número reduzido de participantes (evidências de baixa qualidade). Não encontramos evidências sobre a eficácia do extrato de casca de canela para a rinite alérgica. Ensaio clínico randomizado bem conduzido são necessários, e devem ser incentivados, para avançar ainda mais em nossa compreensão da eficácia do extrato de casca de canela no tratamento da rinite alérgica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Paula Ribeiro Lopes pelo amável incentivo no desenvolvimento e implementação deste estudo. Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de nenhuma agência de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- Cox, L. *Approach to Patients with Allergic Rhinitis. Medical Clinics of North America*, 2020;104(1), 77-94. doi:10.1016/j.mcna.2019.09.001
- Soni A. Medical expenditure Panel survey. Statistical brief #204: allergic rhinitis: trends in use and expenditures, 2000 and 2005. Bethesda (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2008. Available at: meps.hhr.gov/mepsweb/data_files/publications/st204/stat204.pdf. Accessed July 20,2020
- Zajac, A. E., Adams, A. S., & Turner, J. H. *A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. International Forum of Allergy & Rhinology*, 2015;5(6), 524-532. doi:10.1002/alr.21492
- Greiner, A. N., Hellings, P. W., Rotiroti, G., & Scadding, G. K. Allergic rhinitis. *The Lancet*, 2011;378(9809), 2112-2122. doi:10.1016/s0140-6736(11)60130-x
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, KhattakKN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*,2003;26:3215-3218. DOI: 10.2337/diacare.26.12.3215
- Roussel AM, Hininger I, Benaraba R,Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *JACN*, 2009;28:16-21. doi: 10.1080/07315724.2009.10719756.
- Kwon HK, Hwang JS, So JS, Lee CG,Sahoo A, Ryu JH et al. Cinnamon extract induces tumor cell death through inhibition of NF kappa B and AP1. *BMC Cancer*, 2010;10:392-401. DOI: 10.1186/1471-2407-10-392
- Koppikar SJ, Choudhari AS, SuryavanshiSA, Kumari S, Chattopadhyay S, Kaul-Ghanekar R. Aqueous cinnamon extract (ACE-c) from the bark of cinnamomum cassia causes apoptosis in human cervical cancer cell line (SiHa) through loss of mitochondrial membrane potential. *BMC Cancer*, 2010;10:210-221. DOI: 10.1186/1471-2407-10-210
- Baker WL, Gutierrez-Williams G, WhiteCM, Kluger J, Coleman CI. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabetes Care*, 2008;31:41-43. DOI: 10.2337/dc07-1711
- Ose, R., Tu, J., Schink, A., Maxeiner, J., Schuster, P., Lucas, K., Bellinghausen, I. *Cinnamon extract inhibits allergen-specific immune responses in human and murine allergy models. Clinical & Experimental Allergy*, 2019 doi:10.1111/cea.13507
- Aswar, U. M., Kandhare, A. D., Mohan, V., & Thakurdesai, P. A. *Anti-allergic Effect of Intranasal Administration of Type-A Procyanidin Polyphenols Based Standardized Extract of Cinnamon Bark in Ovalbumin Sensitized BAL-B/c Mice. Phytotherapy Research*,2014; 29(3), 423-433. doi:10.1002/ptr.5269
- Corren, J., Lemay, M., Lin, Y., Rozga, L., & Randolph, R. K. *Clinical and biochemical effects of a combination botanical product (ClearGuard™) for allergy: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. Nutrition Journal*, 2008; 7(1). doi:10.1186/1475-2891-7-20
- Walanj, S., Walanj, A., Mohan, V., & Thakurdesai, P. A. *Efficacy and safety of the topical use of intranasal cinnamon bark extract in seasonal allergic rhinitis patients: A double-blind placebo-controlled pilot study. Journal of Herbal Medicine*, 2014; 4(1), 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2013.12.002>
- Steels, E., Steels, E., Deshpande, P., Thakurdesai, P., Dighe, S., & Collet, T. *A randomized, double-blind placebo-controlled study of intranasal standardized cinnamon bark extract for seasonal allergic rhinitis. Complementary Therapies in Medicine*, 2019; 102198. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102198
- Ranasinghe, P., Piger, S., Premakumara, G. S., Galapaththy, P., Constantine, G. R., & Katulanda, P. (2013). Medicinal properties of "true" cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1). doi:10.1186/1472-6882-13-275