

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Fitoterapia no tratamento da asma

Ana Rita Nascimento Rebelo

Monografia orientada pela Professora Ana Rita Estrela Rodrigues Conde
Silva Melo, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Fitoterapia no tratamento da asma

Ana Rita Nascimento Rebelo

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Monografia orientada pela Professora Ana Rita Estrela Rodrigues Conde
Silva Melo, Professora Auxiliar

2023

Resumo

A asma consiste numa inflamação crónica das vias aéreas superiores, o que origina uma limitação no fluxo de ar ao qual se associa, normalmente, um aumento da reatividade brônquica e, conseqüentemente, alterações estruturais nas vias aéreas. Esta patologia afeta cerca de 300 milhões de pessoas e, a sua sintomatologia caracteriza-se por: dispneia, sibilância, opressão torácica e tosse.

A terapêutica clássica consiste numa abordagem de manutenção da doença, possibilitando ao doente asmático não ter sintomatologia, minimizando assim, o risco de agudizações, quando aplicada corretamente a terapêutica de controlo e de alívio.

A fitoterapia consiste na utilização de plantas medicinais com propriedades preventivas ou curativas, sendo muitas vezes uma terapêutica coadjuvante da medicina convencional. No que diz respeito à associação com a terapêutica para a asma, estudos comprovam que existem várias plantas medicinais cujos compostos ativos apresentam atividade capaz de melhorar a sintomatologia apresentada pelos doentes.

Estes compostos apresentam-se sob diversas formas, desde flavonoides a monoterpenos e, apresentam no seu conjunto propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiasmáticas, capazes de fazer a modulação do sistema imunitário do doente.

São apresentadas três plantas medicinais com propriedades antiasmáticas: *Eucalyptus* spp., *Nigella sativa* e *Curcuma longa*, que representam no seu conjunto uma abordagem fitoterápica clássica e inovadora.

Neste sentido, foi feita uma revisão sistemática da literatura para apresentar cada espécie, os seus compostos com atividade terapêutica, estudos clínicos efetuados para comprovar as propriedades desejadas e, de que maneira se apresentam neste momento no mercado.

Palavras-chave: “Fitoterapia”, “Asma”, “Complementaridade terapêutica”, “Suplementos”, “Imunomodulação”

Abstract

Asthma is a chronic inflammation of the upper airways, that can cause limitation in the airflow, which is usually associated with an increase in bronchial reactivity and, consequently, structural changes in the airways. This condition affects more than 300 million people worldwide and, is characterized by symptoms such as dyspnea, wheezing, chest tightness and cough.

Classic therapy consists of a maintenance approach to the disease, allowing the asthmatic patient to have no symptoms, thus minimizing the risk of exacerbations, when the control and relief therapy are correctly applied.

Phytotherapy consists of the use of medicinal plants with preventive or healing properties and, is a practice used in conjunction with conventional medicine. With regard to the association with asthma therapy, studies show that there are several medicinal plants whose main compounds present activity capable of improving the symptoms presented by patients.

These compounds come in different forms, from flavonoids to monoterpenes, and together they have anti-inflammatory, antioxidant and anti-asthmatic activities, capable of modulating the patient's immune system.

Three species of plants with anti-asthmatic properties will be presented: *Eucalyptus* spp., *Nigella sativa* and *Curcuma longa*, which together represent a classic and innovative phytotherapeutic approach.

In this sense, a systematic review of literature was carried out to present each species, its compounds with therapeutic activity, clinical studies carried out to prove the desired properties and, how they are currently on the market.

Keywords: “Phytotherapy”, “Asthma”, “Therapeutic complementarity”, “Supplements”, “Immunomodulation”

Agradecimentos

No decorrer do meu, longo, percurso académico aprendi que nem sempre as coisas correm como esperamos. Um dia preparo-me para ser enfermeira e no outro, tiram-me o chão e sou forçada a considerar ser algo, para além da única coisa que me imaginei a ser. Hoje, sinto-me grata por ter sido obrigada a sair da minha zona de conforto, sou uma pessoa mais forte e mais paciente por isso. O caminho foi difícil e quis desistir algumas vezes, mas agora que chegou o fim, não imagino outra opção e estou orgulhosa na minha escolha de me tornar farmacêutica.

Um grande obrigado à professora Ana Rita Conde e, especial, à professora Rita Serrano, pela disponibilidade e prontidão com que me ajudaram a realizar esta tarefa.

Um enorme obrigada às minhas amigas e à minha família, sem os quais não tinha chegado ao fim com toda a minha sanidade mental.

Por fim, um agradecimento especial à minha maior fã, à minha melhor amiga e à minha maior apoiante nestes últimos 9 anos da minha vida, sem o teu apoio e amor incondicional, não era a pessoa que sou hoje e não tinha chegado até aqui.

Esta é para ti Sisi!

Abreviaturas

ACT – Teste de controlo da asma

AERD – Doença respiratória exacerbada por aspirina

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

BAL – lavagem bronquioalveolar

COX-1 – Cicloxigenase 1

COX-2 – Cicloxigenase 2

DGAV – Direção geral de alimentação e veterinária

FeNO – fração ejetada de óxido nítrico

FP – Farmacopeia Portuguesa

GINA – Global Initiative for Asthma

HRB – Hiperreatividade Brônquica

ICS – corticosteroides inalados

Ig – Imunoglobulina

IL - interleucina

ILC2 - células linfoides inatas tipo 2

INCA - Inquérito Nacional sobre o Controlo da Asma

INPA - Inquérito Nacional de Prevalência da Asma

LABA - Agonistas beta de longa duração

LOX – Lipoxigenase

LT – leucotrienos

miRNAs – micro RNA

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

NF- κ B - fator nuclear intensificador de cadeia leve kappa de células b ativas

OE – óleo essencial/ óleos essenciais

OVA – ovalbumina

PEF – Pico de fluxo expiratório

PGE2 – prostaglandina E2

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

RWE – Evidências do mundo real, do inglês “Real World Evidence”

SABA - Agonistas beta de curta duração

Th – T helper

TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

TQ – timoquinona

TSLP - linfopoiatina estromal tímica

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

Índice Geral

Resumo	5
Abstract	6
Agradecimentos	7
Abreviaturas	8
Índice Geral.....	10
Índice de Figuras:.....	11
Índice de Tabelas	11
1 Introdução	12
1.1 Asma	12
1.1.1 Prevalência e Fisiopatologia	12
1.1.2 Tipos de asma: etiologia	12
1.1.3 Classificação da asma	13
1.1.4 Terapêutica clássica	15
1.1.5 Protocolos de tratamento.....	16
1.2 Fitoterapia	17
1.2.1 Introdução às plantas medicinais	17
1.2.2 Métodos de extração e produtos resultantes	17
2 Objetivos	18
3 Materiais e Métodos.....	19
4 Fitoquímicos e a Asma.....	20
4.1 Polifenóis	20
4.1.1 Flavonoides	20
4.1.2 Curcuminoides	20
4.2 Monoterpenos	21
4.3 Ação anti-inflamatória e modulação do sistema imunitário	22
5 Plantas medicinais no tratamento da asma.....	24
5.1 <i>Eucalyptus</i>	24
5.1.1 Descrição botânica, uso tradicional, toxicidade conhecida	24
5.1.2 Compostos químicos com ação antiasmática e/ou anti-inflamatória.....	25
5.1.3 Estudos clínicos	25
5.1.4 Apresentações no mercado português.....	26
5.2 <i>Nigella sativa</i>	27
5.2.1 Descrição botânica, uso tradicional, toxicidade conhecida	27
5.2.2 Compostos químicos com ação antiasmática e/ou anti-inflamatória.....	28
5.2.3 Estudos clínicos	29
5.2.4 Apresentações no mercado português.....	29
5.3 <i>Curcuma longa</i>	30
5.3.1 Descrição botânica, uso tradicional, toxicidade conhecida	30
5.3.2 Compostos químicos com ação antiasmática e/ou anti-inflamatória.....	31
5.3.3 Estudos clínicos	32
5.3.4 Apresentações no mercado português.....	32
6 Conclusão.....	33
Referências Bibliográficas	35
Anexos	39
A1. Protocolo GINA 2022	39
A2. Protocolo DGS 2018	40

Índice de Figuras:

Figura 1. Estrutura química de vários flavonoides	20
Figura 2. Estrutura química da curcumina.....	21
Figura 3. Tipos de estruturas de monoterpenos.....	21
Figura 4. Mecanismo imunofarmacológico por modulação da expressão de IL, para efeitos antiasmáticos.....	23
Figura 5. <i>Eucalyptus</i> spp., folha e fruto.....	24
Figura 6. Estrutura química eucaliptol.....	25
Figura 7. OE de Eucalipto.....	26
Figura 8. <i>Nigella sativa</i> , flor e semente.....	27
Figura 9. Estruturas químicas Timoquinona, Kaempferol e Quercetina, respectivamente.....	28
Figura 10. Cápsulas e óleo vegetal de Cominho Negro.....	29
Figura 11. <i>Curcuma</i> , rizoma e pó.....	30
Figura 12. Estrutura química de curcuminoides.....	31
Figura 13. OE de <i>Curcuma longa</i> e cápsulas de extrato de <i>Curcuma</i>	32

Índice de Tabelas

Tabela 1. Endotipo e Fenótipo	13, 14
Tabela 2. Taxonomia <i>Eucalyptus</i>	24
Tabela 3. Taxonomia <i>Nigella sativa</i>	27
Tabela 4. Taxonomia <i>Curcuma longa</i>	30

1 Introdução

1.1 Asma

1.1.1 Prevalência e Fisiopatologia

A asma é uma doença heterogénea caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas [4]. Atualmente afeta entre 1 a 18% da população em diferentes países, sendo que no caso de Portugal, segundo o INPA, existem cerca de 1 milhão de pessoas afetadas [5].

De acordo com o INCA em Portugal, estima-se que “apenas 57% dos doentes asmáticos têm a sua doença controlada, ou seja, cerca de 300 000 portugueses com asma ativa carecem, ainda, de melhor intervenção para que a sua doença possa ser controlada.” [6]

A fisiopatologia da asma passa por perceber que existem vários graus de obstrução do fluxo respiratório, hiperreatividade brônquica (HRB) e inflamação das vias aéreas, que caracterizam os diversos subtipos de asma.

Numa fase inicial da inflamação aguda devido à inalação de alérgenos, ocorre uma ativação de células com imunoglobulinas E (IgE) específicas, tais como os mastócitos das vias aéreas e macrófagos. Esta ativação resulta, conseqüentemente, na libertação de mediadores proinflamatórios, como a histamina, eicosanóides e espécies reativas de oxigénio (ROS), que induzem a contração do musculo liso, secreção de muco e vasodilatação. A fase tardia ocorre 6 a 9 horas após o contacto com o alérgeno, caracterizada pelo recrutamento das células T CD4+, basófilos, neutrófilos e macrófagos.

Por sua vez, na inflamação crónica, todas as células das vias aéreas foram ativadas incluindo eosinófilos, células T, mastócitos, macrófagos, células epiteliais e fibroblastos. Estas são responsáveis pela regulação da inflamação e iniciam o processo de remodelação ao libertarem citocinas e fatores de crescimento [7].

1.1.2 Tipos de asma: etiologia

A predisposição genética como etiologia da asma representa entre 60 a 80% dos casos. Apesar da componente genética ser um importante fator de risco, para a atopia

(hipersensibilidade a alérgenos ambientais), nem todos os doentes com atopia desenvolvem asma e, nem todos os doentes asmáticos exibem atopia.

A asma é uma patologia de origem multifatorial, sendo importante ter em consideração outros fatores etiológicos, como é o caso da exposição a outros agentes ambientais. Estes fatores ambientais podem originar o desenvolvimento da doença, dos quais podemos destacar: estatuto socioeconómico, exposição a tabaco na infância e no útero, exposição a alérgenos, infeção por vírus sincicial respiratório (VSR), entre outros [8].

1.1.3 Classificação da asma

Tal como foi demonstrado anteriormente, para além da asma ser uma patologia multifatorial, a fisiopatologia é também complexa.

Deste modo é necessário estabelecer uma forma de classificação que permita, não só diferenciar os vários fenótipos de asma existentes, como também os diferentes endotipos. (Tabela 1)

Um fenótipo é, por definição, um conjunto de características visíveis que permitem distinguir e separar os diversos subtipos de asma existentes. No entanto, é imperativo que haja uma maior diferenciação quanto à sua classificação entre os subtipos existentes, para que a resposta terapêutica seja mais direcionada, potenciando a sua eficácia e, minimizando o impacto dos possíveis efeitos adversos indesejáveis da terapêutica convencional não personalizada [9].

Deste modo, a consideração dos endotipos e a sua subdivisão utilizando biomarcadores, é extremamente relevante na classificação da asma. Os endotipos podem ser classificados e distinguidos quanto aos seus diferentes processos fisiológicos e patológicos [10].

Tabela 1: Endotipo e Fenótipo

Endotipo	Fenótipo	Descrição
Th-2	Asma alérgica	Tem início na infância e está associada com historial clínico e/ou familiar de eczema, rinite alérgica, alergia medicamentosa ou alimentar. Perfil celular de muco eosinófilo.

	Asma de início tardio	Tem início na vida adulta e está relacionada com um fenótipo eosinófilo resistente a corticosteroides.
	Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (AERD)	Derivação da asma de início tardio, trata-se de um tipo de asma com reações respiratórias induzidas pela inibição da cicloxigenase 1 (COX-1).
Não Th-2	Asma não alérgica	Perfil celular do muco pode ser neutrófilo, eosinófilo ou conter células inflamatórias. Podem demonstrar baixa resposta a corticosteroides.
	Asma relacionada com obesidade	Geralmente associada a mulheres, apresentam sintomas severos com função respiratória moderadamente preservada.
	Asma ocupacional	Associada a inalação de fumos que desencadeia uma reação de stress oxidativo que leva à ativação de neutrófilos e macrófagos.

Th – T helper

A combinação certa de biomarcadores pode levar a resultados mais eficazes. Assim, estão descritos para cada endotipo os seguintes biomarcadores:

- Biomarcadores do endotipo Th-2

Este endotipo é caracterizado por níveis elevados de citocinas tipo 2 como a interleucina (IL) 5, IL-4, IL-13, IL-25, IL- 33 e linfopoiatina estromal tímica (TSLP). As células mais proeminentes neste tipo de asma são as células Th2 CD4+, que secretam estas citocinas. Nas vias aéreas encontram-se as células linfoides inatas tipo 2 (ILC2) que geram respostas inflamatórias do tipo 2 e produzem tanto IL-5 como IL-13. As citocinas IL-25, IL-33 e TSLP são consideradas “alarminas” uma vez que estão envolvidas em processos de ativação de eosinófilos, HRB e remodelação. [10]

- Biomarcadores do endotipo Não Th-2

Este endotipo é associado à ativação de células Th-1 e/ou Th-17. [9]

Potenciais biomarcadores que estão elevados neste endotipo de asma são IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), entre outros. Estes têm um papel confirmado na remodelação das vias aéreas e desenvolvimento de asma por fatores ambientais.

Porém, foi introduzido um novo biomarcador, micro RNAs (miRNAs), moléculas de RNA não codificado que são responsáveis pela expressão genómica. Estes, contudo, ainda não são utilizados como biomarcadores específicos. [9]

1.1.4 Terapêutica clássica

Segundo as diretrizes de 2022 da Global Initiative for Asthma (GINA), os objetivos a longo prazo para a gestão da asma são alcançar um bom controlo da sintomatologia mantendo um nível de atividade normal e, minimizar qualquer risco futuro que possa levar à mortalidade, exacerbações, limitação persistente do fluxo de ar e efeitos secundários do tratamento. Para isto, cada terapêutica deve ser o mais individualizada e personalizada possível e deve passar por um ciclo de revisões, avaliações e ajustes.

A terapêutica clássica para o tratamento da asma inclui diversas classes terapêuticas, das quais destaco:

- Agonistas β 2 (Salbutamol, Formoterol, Indacaterol, Terbutalina, entre outros)
- Xantinas (Teofilina, Aminofilina, Diprofilina)
- Anti-muscarínicos (Tiotrópio, Ipratrópio, entre outros)
- Glucocorticoides (Budesonida, Beclometasona, Fluticasona, Mometasona)
- Antagonistas dos Leucotrienos (Montelukaste)
- Anticorpos monoclonais (Omalizumab, Dupilumab, Benralizumab)

Algumas classes terapêuticas podem ser incluídas, nas seguintes categorias:

1. Controlo: inclui corticosteróides inalados (ICS) e são usados para reduzir a inflamação das vias respiratórias, controlar sintomas e reduzir o risco de exacerbações e da diminuição da função pulmonar.
2. Alívio: pode ser utilizada durante crises e exacerbações, também é indicada como prevenção em casos de broncoconstrição induzida por exercício. Inclui duas opções terapêuticas: ICS com formoterol ou agonistas beta de curta duração (SABA).

3. Adicional em caso de asma severa: geralmente uma dose elevada de ICS com um agonista beta de longa duração (LABA).

Para além das combinações descritas, outras alternativas terapêuticas são também abordadas. Nomeadamente, imunoterapia alérgica (especialmente em casos de asma com rinoconjuntivite alérgica), vacinação contra o vírus Influenza e SARS-COV-2, termoplastia brônquica e suplementação com vitamina D.

De igual importância são as medidas não farmacológicas como a cessação tabágica, atividade física, dieta equilibrada, evitar alérgenos, quer dentro como fora de casa, assim como de medicamentos que possam agravar a asma, como são exemplos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e ácido acetilsalicílico. [4]

1.1.5 Protocolos de tratamento

O protocolo GINA de 2022 estabelece a tomada de decisão terapêutica ao estabelecer passos a tomar no que toca à introdução, escalada e descida, da medicação em adultos e adolescentes, crianças dos 11 aos 6 anos e, 5 anos e inferior. Os esquemas terapêuticos estão contemplados no anexo 1 desta monografia.

Apesar das guidelines internacionais elaboradas pela GINA serem reconhecidas e trabalhadas em Portugal, existem também a norma 006/2018 da Direção Geral da Saúde (DGS) para a Monitorização e Tratamento Para o Controlo da Asma na Criança, no Adolescente e no Adulto.

Esta norma dita que “para além do planeamento da terapêutica de alívio sintomático, o tratamento farmacológico de controlo inicial deve ser ajustado ao degrau terapêutico” [11]. Existindo 4 degraus de modo de intervenção, desde sintomas pouco frequentes (degrau 1) a sintomas e/ou agudizações frequentes (degraus 3 e 4). O algoritmo clínico para o controlo e terapêutica encontra-se no anexo 2 desta monografia.

1.2 Fitoterapia

1.2.1 Introdução às plantas medicinais

A fitoterapia enquanto ciência utiliza plantas medicinais, ou partes delas, assim como os princípios ativos neles contidos, com o intuito de aliviar sintomas e tentar curar doenças [1]. Uma das primeiras evidências do uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças provém da China, em documentos que datam cerca de 3000 anos A.C. [2], sendo ainda hoje possível comprovar a sua influência nas práticas da Medicina Tradicional Chinesa (MTC).

Nas últimas décadas, graças ao avanço biotecnológico foi possível começar a extrair moléculas provenientes de plantas medicinais com propriedades de interesse em diversas áreas terapêuticas, como foi o caso do ácido acetilsalicílico, extraído do ácido salicílico proveniente do salgueiro. Esta mudança fez com que as práticas clássicas da fitoterapia fossem consideradas obsoletas [2].

Contudo, atualmente a procura por alternativas mais naturais aos clássicos “medicamentos” tem crescido e, com ela, também a procura de novos usos para plantas medicinais com conhecidas aplicações terapêuticas.

1.2.2 Métodos de extração e produtos resultantes

Segundo a Farmacopeia Portuguesa (FP) [3], as preparações de plantas medicinais “são obtidas submetendo os fármacos vegetais a tratamentos físico-químicos como extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação.” [2].

Na atualidade, a prática da fitoterapia contempla imensas opções de formas físicas, destacando-se as mais comuns: comprimidos, cápsulas, óleos essenciais, hidrolatos, bálsamos, infusões, etc, sendo que a FP define como sinónimo os termos “preparações à base de fármacos vegetais” e “preparações à base de plantas”, sendo este último o termo usado na legislação europeia em vigor.

Apesar desta designação, com a exceção de alguns exemplos, como a Valeriana, Flavonoides, Serenoa Repens, Ginko Biloba, que são considerados medicamentos à base de plantas, a maioria das preparações são consideradas e, reguladas, como suplementos alimentares ou produtos fitofarmacêuticos pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo apresentar a fitoterapia como meio auxiliar no tratamento da asma. Serão apresentadas 3 espécies de plantas com propriedades antiasmáticas: *Eucalyptus* spp., *Nigella sativa* e *Curcuma longa*.

A abordagem tomada na escolha das plantas medicinais considerou uma escolha clássica, *Eucalyptus* spp., uma vez que as suas propriedades relacionadas com a função respiratórias já se encontram extensivamente descritas, e duas inovadoras. Neste sentido foram consideradas *Nigella sativa* e *Curcuma longa*, uma vez as propriedades terapêuticas pelas quais são utilizadas na generalidade das situações não se relaciona com as funções respiratórias, dando assim a conhecer um novo uso para as mesmas.

3 Materiais e Métodos

No que diz respeito aos métodos de pesquisa utilizados na construção da presente monografia, foi feita uma pesquisa bibliográfica em bases de dados em plataformas *online* como PubMed, Elsevier, ScienceDirect, MDPI. A pesquisa contou com as seguintes palavras-passe: “Asthma”, “Phytotherapy”, “Medicinal plants”, “*Eucalyptus*”, “*Nigella sativa*”, “*Curcuma*”, “Respiratory sistem”, “Antiasthmatic properties”, entre outras. Foi considerado um *cut-off* temporal para a seleção dos artigos de 2013 em diante, sendo a maioria dos selecionados de 2018 a janeiro de 2023.

Foram também consultadas entidades regulamentares como INFARMED, EMA e DGAV, assim como outras fontes bibliográficas como livros sobre fitoterapia e farmacoterapia. Relativamente às apresentações no mercado Português, foi recolhida informações em várias farmácias comunitárias e lojas de venda de produtos naturais, assim como os próprios *sites* das marcas apresentadas.

4 Fitoquímicos e a Asma

4.1 Polifenóis

Numa dieta equilibrada estão incluídos compostos como os polifenóis. Estes constituem os metabolitos secundários produzidos pelas plantas medicinais. Os polifenóis englobam uma vasta gama de compostos dos quais se podem destacar os flavonoides e os curcuminoides.

4.1.1 Flavonoides

Os flavonoides são polifenóis hidroxilados que partilham uma estrutura comum composta por dois anéis aromáticos, ligados por três átomos de carbono que formam um heterociclo oxigenado, como apresentado na Figura 1. Existem sob a forma glicosada ou como agliconas [12]. Estes compostos podem ser encontrados em diversas fontes como frutas, vegetais, sementes, raízes, cascas, chás, café e vinho.

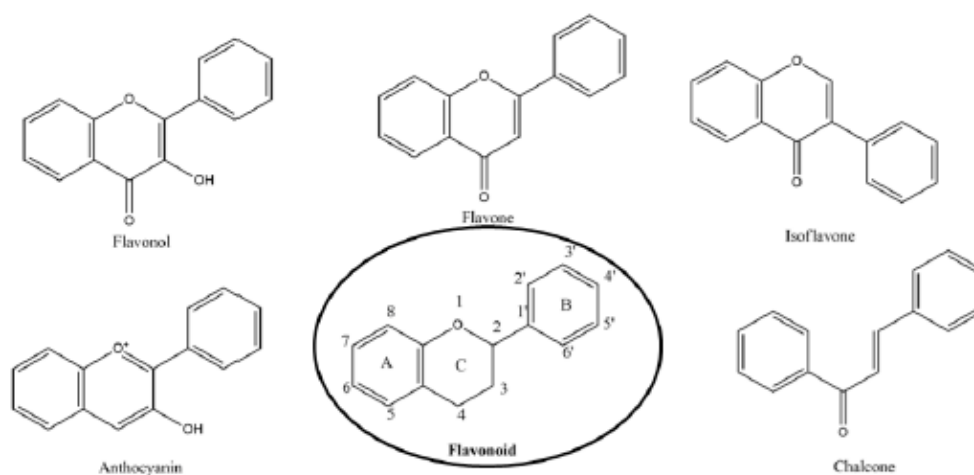


Figura 1: Estrutura química de vários flavonoides (Retirado de [12])

4.1.2 Curcuminoides

Os curcuminoides derivam de fenilpropanoides, que por sua vez derivam do ácido cinâmico. Estruturalmente, têm na sua de origem esse mesmo composto.

O grupo dos curcuminoides é constituído por 3 compostos: demetoxicurcumina, bis-demetoxicurcumina e curcumina (Figura 12). Devido à sua estrutura química, vários investigadores concluíram que a atividade relevante para efeitos de saúde se

encontra atribuída à curcumina e, está relacionada com a presença dos grupos metoxi nos anéis fenil, como destacado na Figura 2. [13]

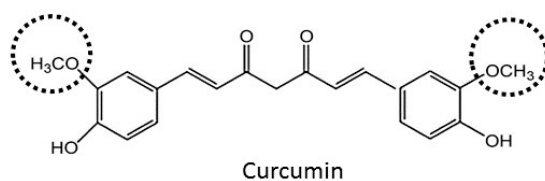


Figura 2: Estrutura química da curcumina (Retirado de [13])

4.2 Monoterpenos

Os monoterpenos (Figura 3) são terpenos de esqueleto C₁₀ que apresentam uma volatilidade apreciável, como tal são frequentemente constituintes de óleos essenciais (OE) [14]. Os OE estão distribuídos pela natureza em várias plantas, sendo mais abundantes em famílias de plantas aromáticas como Lamiaceae, Myrtaceae, Rutaceae e Zingiberaceae. [15]

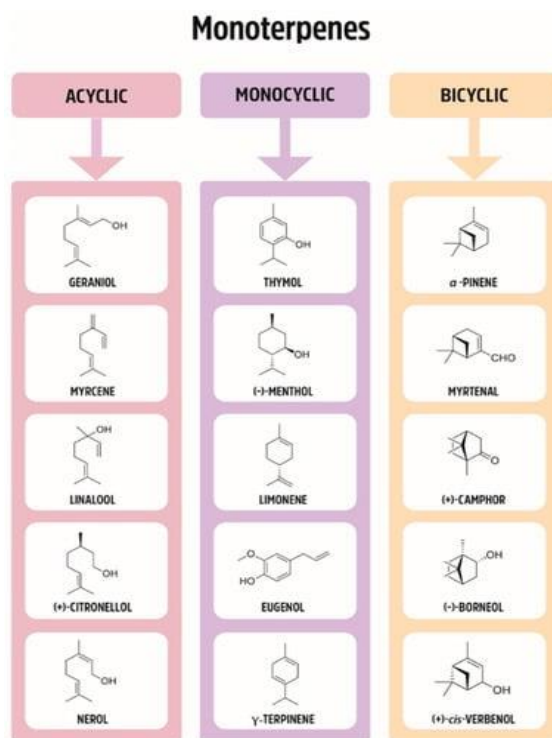


Figura 3: Tipos de estruturas de monoterpenos. (Retirado de [16])

Foi reportada a presença de monoterpenos em fontes como frutas, sementes, cascas, flores, folhas, assim como em resinas, madeira, raízes e rizomas. Estes compostos podem ser conseguidos através de métodos de extração como hidrodestilação, hidrodifusão, extração de solvente, maceração, prensa a frio, entre outros. [15]

4.3 Ação anti-inflamatória e modulação do sistema imunitário

O processo inflamatório é a resposta do organismo a substâncias estranhas, como é o caso dos alérgenos apresentados anteriormente e, que podem estar na origem do despoletar da asma, quer esta seja de etiologia alérgica ou não. Quando os mesmos são reconhecidos, é desencadeada uma série de várias vias de respostas pró-inflamatórias que levam à produção de citocinas e ativação de células do sistema imunitário, como é o caso de macrófagos e linfócitos. [12]

A via do fator nuclear intensificador de cadeia leve kappa de células B ativas (NF- κ B) regula a expressão da enzima COX-2, assim como de outras citocinas que, posteriormente, podem ativar outras células endoteliais [12]. Citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 funcionam como marcadores clínicos para aumento da produção de muco, exacerbações e resistências a esteroides, podendo induzir o NF- κ B.

Neste sentido, tanto a via do NF- κ B pode induzir a produção de citocinas em resposta ao stress oxidativo, como as citocinas descritas podem induzir a própria via e resposta a estímulos por ROS provenientes de infeções respiratórias ou alérgenos externos. [17]

A porção final da cascata de sinalização é realizada de modo a atrair neutrófilos, que libertam prostaglandina E2 (PGE2) usando a COX-1 ou 2, citocinas, ROS e histamina para induzir inflamação e dor. A desregulação desta via pode despoletar transtornos inflamatórios (asma), [12] ao originar sintomas como a hipersecreção brônquica e alterações respiratórias (Figura 4). [17]

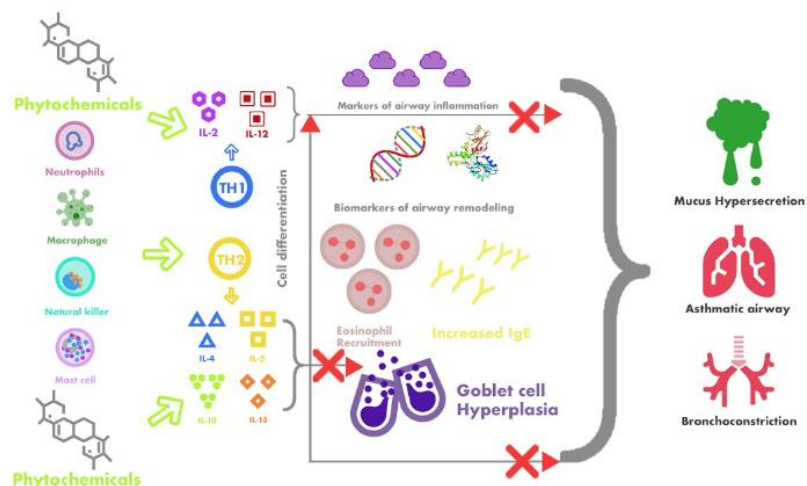


Figura 4: Mecanismo imunofarmacológico por modulação da expressão de IL, para os efeitos antiastmáticos. (Retirado de [18])

Os compostos fitoquímicos descritos anteriormente são capazes de atuar nestas vias, através da sua atividade antiastmática e anti-inflamatória, em diferentes momentos do processo imunológico, a saber:

- Os flavonoides podem diminuir a expressão e produção de histamina e leucotrienos (LT) e, inibir a desgranulação de mastócitos, assim como promover a produção de citocinas Th1 e Th2. [18]
- Os curcuminoides, especialmente a curcumina, no que diz respeito a efeitos imunológicos no sistema respiratório, apresentam uma capacidade considerável de captação do óxido nítrico (NO) e prevenção da inflamação brônquica [13]. Apresentam também capacidade inibitória no que diz respeito a IL-1 β , IL-6 e TNF- α , assim como da sinalização da via do NF- κ β [19].
- Os monoterpênos atuam como anti-inflamatórios ao inibirem a lipoxigenase (LOX), uma enzima fundamental para a produção de LT.
No seu leque de mecanismos de ação está descrita a capacidade de inibir o NK- κ β , que por sua vez, leva à inibição de citocinas estimuladas pelo LPS e que são relevantes para a exacerbação do TNF- α , IL-1 β assim como IL-6 e IL-8 [17].

5 Plantas medicinais no tratamento da asma

5.1 *Eucalyptus*

5.1.1 Descrição botânica, uso tradicional, toxicidade conhecida

O eucalipto (Figura 5) é uma planta nativa da Austrália e cultivada mundialmente (Tabela 2). As suas árvores têm folhas perenes odoríferas, devido à presença de óleos essenciais que são produzidos e guardados nas suas células secretoras [20]. O tempo de floração é compreendido entre novembro e março [21].

Tabela 2: Taxonomia *Eucalyptus*. [21]

Taxonomia	Nomenclatura
Reino	Plantae
Divisão	Spermatophyta
Subdivisão	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Ordem	Myrtales
Família	Myrtaceae
Gênero	<i>Eucalyptus</i>
Espécie	<i>Eucalyptus</i> spp.



Figura 5: *Eucalyptus* spp., folha e fruto. (Adaptado de [21])

As suas decocções eram tradicionalmente usadas em várias partes do corpo, desde a cavidade bucal ao trato respiratório superior, assim como em feridas [22]. O OE pode ser obtido por hidrodestilação e, a sua composição pode variar de acordo com a região geográfica, dentro da mesma espécie. [22]

5.1.2 Compostos químicos com ação antiasmática e/ou anti-inflamatória

Os OE extraídos das folhas são ricos em monoterpenos, neste sentido o composto de interesse explorado na área farmacêutica é o 1,8-cineol, ou eucaliptol [20], representado na Figura 6.

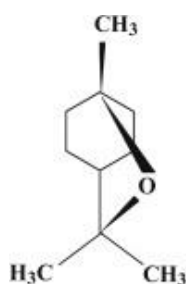


Figura 6: Estrutura química eucaliptol. (Adaptado de [23])

O eucaliptol é um monoterpeneo com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, broncodilatadoras, mucolíticas, entre outras. [17]

5.1.3 Estudos clínicos

Um estudo de U. R. Juergens [24] reportou o eucaliptol como sendo um imunomodulador de citocinas Th1/Th2 devido à sua capacidade de controlar o processo inflamatório sistêmico, progressão da doença, a ocorrência de exacerbações e resistência aos esteroides. Demonstrando assim a eficácia do sinergismo terapêutico do eucaliptol com a medicação inalatória. [22]

5.1.4 Apresentações no mercado português

O público tem ao seu dispor OE de *Eucalyptus radiata* e *Eucalyptus globulus* – Pranarom (Figura 7).

O segundo apresenta uma concentração de eucaliptol maior, não sendo apropriado para crianças e grávidas.



Figura 7: OE de Eucalipto. (Adaptado de [39])

5.2 *Nigella sativa*

5.2.1 Descrição botânica, uso tradicional, toxicidade conhecida

Apesar de não ter uma origem bem documentada, existem indícios de que *Nigella sativa* possa ser indígena da região Mediterrânea, no entanto encontra-se atualmente distribuída globalmente. Na tabela 3, encontra-se apresentada a sua classificação taxonômica.

A semente apresenta cor preta, com forma aguda, ovular, afunilada nas pontas (Figura 8). O tempo de floração e frutificação é feito entre janeiro e abril.

Tabela 3: Taxonomia *Nigella sativa*. [25]

Taxonomia	Nomenclatura
Reino	Plantae
Divisão	Tracheophyta
Subdivisão	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Ordem	Ranunculales
Família	Ranunculaceae
Gênero	<i>Nigella</i> L.
Espécie	<i>Nigella sativa</i> L.

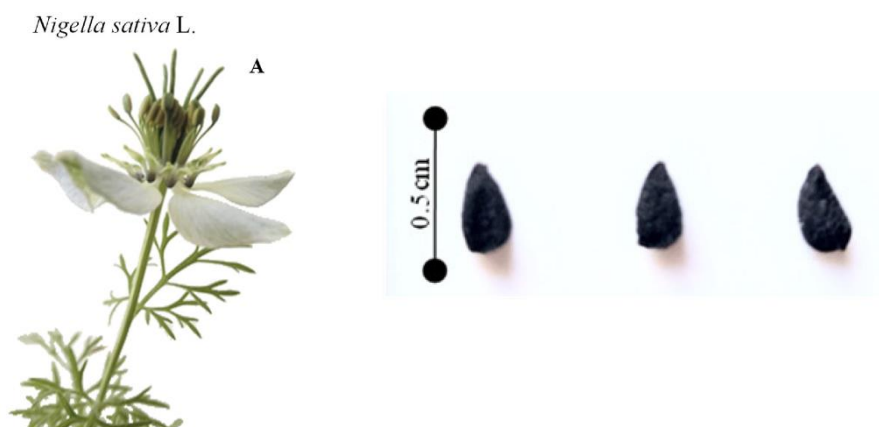


Figura 8: *Nigella sativa*, flor e semente. (Adaptado de [26])

É conhecida como cominho-negro em Portugal e na língua inglesa como “black seed”, devido precisamente à cor das suas sementes. Tradicionalmente, era usada com fim medicinal na cultura Unani para tratar inflamações, ascite, paralisia e, para combater dores de cabeça, tosse e asma e, expelir cálculos renais. Em termos de toxicidade, estudos indicam que não apresenta valores de toxicidade relevantes para o ser humano [25].

5.2.2 Compostos químicos com ação antiasmática e/ou anti-inflamatória

A semente, principalmente o seu OE, contém timoquinona (TQ), timohidroquinona, timol, carvacrol, nigelidina, nigelicina e α -hederina, [28], assim como quercetina e kaempferol [27]. Estes são alguns dos compostos responsáveis pelo efeito terapêutico e interesse farmacológico (Figura 9).

A TQ é um monoterpreno com propriedades antioxidantes, um potencial anti-inflamatório e antialérgico, capaz de atuar em casos de hipersensibilidade das vias respiratórias [27]. Promove a resposta do sistema imunitário ao reduzir os valores de IL-2, IL-6 e PGE2 em linfócitos T primários e, IL-6 e PGE2 em monócitos primários. [28]

O kaempferol e a quercetina são flavonoides, também eles com propriedades antialérgicas, atuando através de vários mecanismos como: diminuição de citocinas inflamatórias Th2, como IL-4, IL-5, IL-13, inibição da libertação de histamina e ativação de mastócitos, limitação da formação de antigénios IgE específicos e, eliminação de possíveis alterações no que diz respeito à sensibilidade do reflexo da tosse [29]

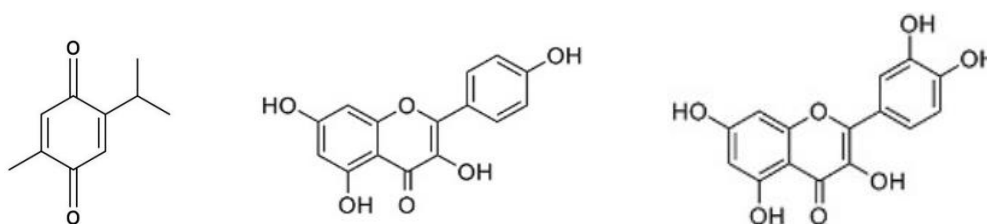


Figura 9: Estruturas químicas Timoquinona, Kaempferol e Quercetina, respetivamente.

(Adaptado de [30] e [31])

5.2.3 Estudos clínicos

Koshak A *et al.* [32], fazem uma revisão sistemática que reúne os vários estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso de cominho negro na asma.

Em contexto pré-clínico, óleo de *Nigella sativa*, TQ ou α -hederina mostraram efeitos anti-inflamatórios, capacidade imunomodulatória e broncodilatação em vários estudos. Foram também descritos efeitos na expressão de 5-LOX, a principal enzima na produção dos LT, diminuindo assim os níveis de LTB4 e LTC4 no pulmão ao diminuir o nível de citocinas tipo Th2, fluido de lavagem bronquioalveolar (BAL) e eosinofilia.

Estudo conduzido por Salem *et al.* [33] em 2017 demonstrou que, doses de suplementação diária de *Nigella sativa*, em doentes asmáticos com terapêutica de manutenção inalatória com corticoides, durante 3 meses, comparativamente a um placebo, levou a um aumento no pico de fluxo expiratório (PEF) de 25-75%; à diminuição da fração expirada de óxido nítrico (FeNO) e IgE sérica; ao aumento do IFN- γ sérico; e, melhorias no teste de controlo da asma (ACT).

5.2.4 Apresentações no mercado português

No mercado estão disponíveis cápsulas gelatinosas com óleo vegetal obtido a partir da pressão a frio de sementes e óleo vegetal – Pranarom (Figura 10).



Figura 10: cápsulas e óleo vegetal de Cominho Negro. (Adaptado de [39])

5.3 *Curcuma longa*

5.3.1 Descrição botânica, uso tradicional, toxicidade conhecida

Curcuma longa é originária do sudeste asiático, sendo a Índia o seu maior produtor, consumidor e distribuidor (Figura 11). A colheita é feita entre janeiro e março [34]. Relativamente à sua classificação taxonómica, a mesma encontra-se apresentada na tabela 4.

Tabela 4: Taxonomia de *Curcuma longa*. [34]

Taxonomia	Nomenclatura
Reino	Plantae
Divisão	Spermatophyta
Subdivisão	Magnoliophytina
Classe	Liliopsida
Ordem	Zingiberales
Família	Zingiberaceae
Género	<i>Curcuma</i>
Espécie	<i>Curcuma longa</i> L.

O rizoma tem um cheiro característico, no interior apresentam uma coloração alaranjada e, é constituído por 3-15% de curcuminoides e 1,5-5% de óleos essenciais. (Figura 6)



Figura 11: *Curcuma*, rizoma e pó. (Adaptado de [34])

É conhecida como curcuma, açafrão-das-índias, gengibre amarelo, entre outros [34]. A sua utilização clínica está relacionada com as suas propriedades anti-inflamatórias, sendo habitualmente aplicada topicamente, devido à limitação associada à baixa solubilidade e rápida metabolização. Contudo, na tentativa de superar esta limitação e, com o objetivo de aumento a sua biodisponibilidade, pode ser feita a associação com, por exemplo, pimenta preta [35].

Quanto à baixa solubilidade, várias opções já se encontram em estudo. Quispe *C et al.* [36], desenvolveram um estudo pré-clínico em ratos OVA-induzidos, em que o composto é entregue através de micelas por via intranasal, tendo conseguido resultados positivos, diminuindo a geração de ROS e NO, comparativamente à administração sob a forma de solução oral. Outra opção, já no mercado, é a administração de suplemento oral constituído por cápsulas gelatinosas em que o composto se encontra sob a forma de micelas (Figura 13).

5.3.2 Compostos químicos com ação antiasmática e/ou anti-inflamatória

O rizoma de *C. longa* contém compostos com propriedades antiasmáticas, nomeadamente, tumeronas e curcuminoides, sendo que os últimos constituem a maioria dos presentes, não contabilizando os OE. Estes têm um efeito relaxante no músculo liso da traqueia, indicativo de uma possível atividade broncodilatadora. [34]

Como descrito anteriormente, existem 3 compostos no grupo dos curcuminoides (Figura 12), sendo que a curcumina apresenta cerca de 77% da totalidade destes e, é considerada o composto com atividade relevante [13].

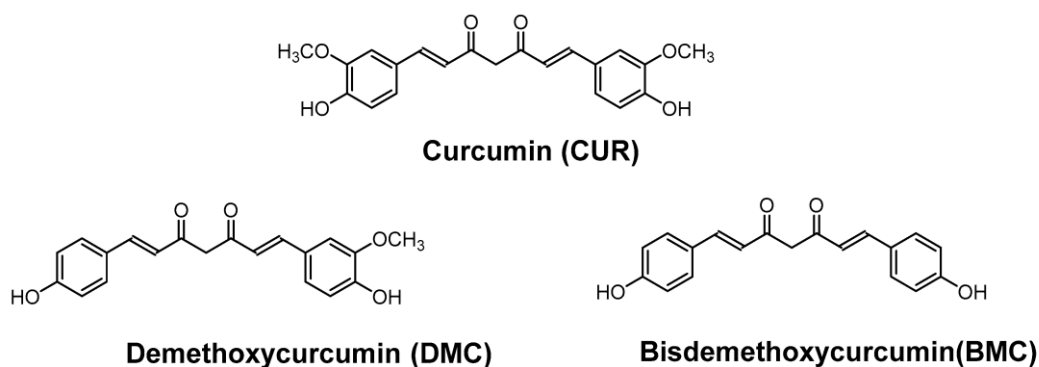


Figura 12: Estrutura química de curcuminoides. (Retirado de [37])

A curcumina inibe as citocinas inflamatórias como as IL, quimiocinas, COX-2 e sintase induzível óxido nítrico (iNOS). No sistema respiratório, apresenta capacidade de eliminação do NO, prevenindo inflamação a nível dos brônquios, assim como inibição da produção de IL-5, IL-4, IL-2, IgE [13].

5.3.3 Estudos clínicos

Manarin G. *et al.* [38] demonstraram no seu estudo que suplementação diária com raiz em pó encapsulada de *C. longa*, em doentes com asma persistente, mas controlada, levou a menos despertares noturnos, menos frequência do uso de SABA, culminando num melhor controlo da doença depois de três a seis meses de administração.

5.3.4 Apresentações no mercado português

No mercado estão disponíveis, OE de *Curcuma longa* (Pranarom) e cápsulas de extrato de *Curcuma longa* (Solgar), como apresentado na Figura 13.



Figura 13: OE de *Curcuma longa* e cápsulas de extrato de Curcuma.

(Adaptado de [39,40])

6 Conclusão

A fitoterapia é uma prática terapêutica na qual civilizações antigas se apoiavam bastante para tratar a maioria das suas enfermidades. E, apesar de ter caído em desuso, na atualidade, há cada vez mais pessoas a procurar opções mais naturais, alternativamente à terapêutica clássica. É então importante que hajam garantias que, o uso de plantas medicinais em conjunto com as opções terapêuticas atuais, seja baseado em factos verossímeis com evidências científicas e evidências do mundo real (RWE) que os sustentem.

Sendo a asma uma doença crónica, multifatorial, é imperativo que haja uma adequação e revisão da terapêutica adotada, face ao número de indivíduos cuja doença não se encontra controlada. Uma escalada terapêutica ou uso de SOS nestes doentes, vai traduzir-se em uso crónico de corticosteroides e/ ou de agonistas beta, com todas as implicações a nível fisiológico que isso acarreta para os mesmos.

Considerando que se encontra comprovada a ação anti-inflamatória e antiasmática dos fitoquímicos apresentados, em endotipos Th-2 e não Th-2, é possível concluir que, em termos dos vários tipos de asma existentes, estes podem ser bastante úteis na gestão e manutenção da doença, levando a menos exacerbações e, conseqüentemente, menos escaladas e reforços terapêuticos.

Em termos de mercado em Portugal, não existem opções que se possam considerar como apropriadas para este caso, uma vez que a maioria dos produtos existentes se encontra na forma de OE ou suplemento, cuja indicação não é para a asma. Visto que o produto não está comercializado com o intuito de ser utilizado como complemento à terapêutica na asma, a sua utilização não é aconselhada.

Neste sentido, apesar de atualmente existirem estudos que comprovam a mais valia terapêutica de substâncias de origem natural, OE ou extratos de plantas, não existe regulamentação, nem medicamentos, no mercado português com indicação para a asma. Serão necessários mais estudos e evidência científica como investimento neste tipo de terapias.

O papel do farmacêutico e, em especial do farmacêutico comunitário, nos próximos anos passa por acompanhar este desenvolvimento para que possa, futuramente, aconselhar os doentes da melhor maneira garantindo, segurança e qualidade da

terapêutica, para que estes possam obter a melhor qualidade de vida possível, conjugando a sua terapêutica habitual com uma suplementação com fitoquímicos capazes de a proporcionar.

Referências Bibliográficas

- 1 - Ferreira TS, Moreira CZ, Cária NZ, Victoriano G, SILVA Jr WF, Magalhães JC. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2014 Jun;16(2):290–8.
- 2 - Lopes CMC, Lazzarini JR, Soares Júnior JM, Baracat EC. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018 Sep;64(9):765–8.
- 3 – Infarmed. *Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial*. 2009
- 4 - Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2022.
- 5 - PROGRAMA NACIONAL Doenças Respiratórias BOAS PRÁTICAS E ORIENTAÇÕES PARA O CONTROLO DA ASMA NO ADULTO E NA CRIANÇA para as [Internet]. [cited 2023 Jun 8].
- 6 – SNS. *Dia Internacional da Asma*. 2016
- 7 - DiPiro J, Talbert RL, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM. *Pharmacotherapy*. New York: McGraw-Hill Publishing; 2011.
- 8 - Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and Asthma. *Nutrients*. 2013 Jun 10;5(6):2128–43.
- 9 - Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018 Sep 11;56(2):219–33.
- 10 - Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes*. 2021 May 25;12(6):801.
- 11 – NORMA DGS. 2018
- 12 - Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022 May 2;27(9):2901.
- 13 - Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa Mc. Curcumin and Health. *Molecules*. 2016 Feb 25;21(3):264.

- 14 - Bergman ME, Davis B, Phillips MA. Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules*. 2019 Nov 1;24(21):3961.
- 15 - Oriola AO, Oyedeji AO. Essential Oils and Their Compounds as Potential Anti-Influenza Agents. *Molecules*. 2022 Nov 12;27(22):7797.
- 16 - Zielińska-Błajet M, Feder-Kubis J. Monoterpenes and Their Derivatives—Recent Development in Biological and Medical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 25;21(19):7078.
- 17 - Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. *Advances in Therapy*. 2020 Mar 21;37(5):1737–53.
- 18 - Gandhi GR, Leão GC de S, Calisto VK da S, Vasconcelos ABS, Almeida MLD, Quintans J de SS, et al. Modulation of interleukin expression by medicinal plants and their secondary metabolites: A systematic review on anti-asthmatic and immunopharmacological mechanisms. *Phytomedicine*. 2020 Apr 15;70:153229.
- 19 - Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma. *Cells*. 2019 Jul 5;8(7):685.
- 20 - Barbosa L, Filomeno C, Teixeira R. Chemical Variability and Biological Activities of *Eucalyptus* spp. Essential Oils. *Molecules*. 2016 Dec 7;21(12):1671.
- 21 - Jardim Botânico UTAD | Espécie *Eucalyptus globulus* [Internet]. Jardim Botânico UTAD. Available from: https://jb.utad.pt/especie/Eucalyptus_globulus [cited 2023 Jun 1].
- 22 - Balčiūnaitienė A, Liaudanskas M, Puzerytė V, Viškelis J, Janulis V, Viškelis P, et al. *Eucalyptus globulus* and *Salvia officinalis* Extracts Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles and Their Application as an Antioxidant and Antimicrobial Agent. *Plants*. 2022 Apr 15;11(8):1085.
- 23 - Omkar. Ecofriendly pest management for food security : edited by Omkar (Centre of Excellence in Biocontrol of Insect Pests Ladybird Research Laboratory, Department of Zoology University of Lucknow, Lucknow, India). Amsterdam [U.A.] Elsevier Ap; 2016.

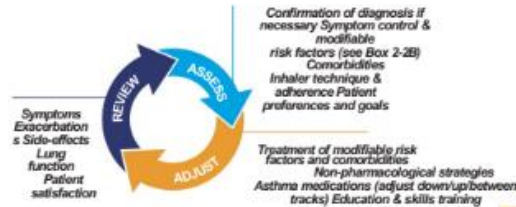
- 24 - Juergens U. Anti-inflammatory Properties of the Monoterpene 1,8-cineole: Current Evidence for Co-medication in Inflammatory Airway Diseases. *Drug Research*. 2014 May 15;64(12):638–46.
- 25 - Hossain MdS, Sharfaraz A, Dutta A, Ahsan A, Masud MdA, Ahmed IA, et al. A review of ethnobotany, phytochemistry, antimicrobial pharmacology and toxicology of *Nigella sativa* L. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Nov;143:112182.
- 26 - Benazzouz-Smail L, Sabiha Achat, Fatiha Brahmi, Mostapha Bachir Bey, Arab R, Lorenzo JM, et al. Biological Properties, Phenolic Profile, and Botanical Aspect of *Nigella sativa* L. and *Nigella damascena* L. Seeds: A Comparative Study. 2023 Jan 6;28(2):571–1.
- 27 - Rahim MA, Shoukat A, Khalid W, Ejaz A, Itrat N, Majeed I, et al. A Narrative Review on Various Oil Extraction Methods, Encapsulation Processes, Fatty Acid Profiles, Oxidative Stability, and Medicinal Properties of Black Seed (*Nigella sativa*). *Foods*. 2022 Sep 13;11(18):2826.
- 28 - Hannan MdA, Rahman MdA, Sohag AAM, Uddin MdJ, Dash R, Sikder MH, et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021 May 24;13(6):1784.
- 29 - Lyu M, Wang Y, Chen Q, Qin Jingbo, Hou D, Huang S, et al. Molecular Mechanism Underlying Effects of Wumeiwan on Steroid-Dependent Asthma: A Network Pharmacology, Molecular Docking, and Experimental Verification Study. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 8]; Volume 16:909–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8978578/>
- 30 - Mahmud NM, Paraoan L, Khaliddin N, Kamalden TA. Thymoquinone in Ocular Neurodegeneration: Modulation of Pathological Mechanisms via Multiple Pathways. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022 Mar 2;16.
- 31 - Li X, Wei S, Niu S, Ma X, Li H, Jing M, et al. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis. *Computers in Biology and Medicine*. 2022 May;144:105389.
- 32 - Koshak A, Koshak E, Heinrich M. Medicinal benefits of *Nigella sativa* in bronchial asthma: A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017 Dec;25(8):1130–6.

- 33 - Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, Elnour A, et al. Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Annals of Saudi Medicine*. 2017;37(1):64–71.
- 34 - Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani NNIM, Begum MY, et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of *Curcuma longa* Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Mar 25;13:820806.
- 35 - Chawla R, Sahu B, Mishra M, Rani V, Singh R. Intranasal micellar curcumin for the treatment of chronic asthma. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 8];67:102922. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177322472100602X>
- 36 - Quispe C, Cruz-Martins N, Manca ML, Manconi M, Sytar O, Hudz N, et al. Nano-Derived Therapeutic Formulations with Curcumin in Inflammation-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* . 2021; 2021:3149223.
- 37 - Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019 Jan 1;24(16):2930.
- 38 - Manarin G, Anderson D, Silva JM e, Coppede J da S, Roxo-Junior P, Pereira AMS, et al. *Curcuma longa* L. ameliorates asthma control in children and adolescents: A randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019 Jun;238:111882.
- 39 - Pranarôm: Aceites esenciales y aromaterapia [Internet]. www.pranarom.es. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.pranarom.es/>
- 40 - Solgar Portugal – Suplementos Alimentares [Internet]. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://solgar.pt/>

Anexos

A1. Protocolo GINA 2022

Adults & adolescents 12+ years
Personalized asthma management
 Assess, Adjust, Review
 for individual patient needs



CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER
 (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER
 (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

Other controller options for either track (limited indications, or less evidence efficacy or safety)

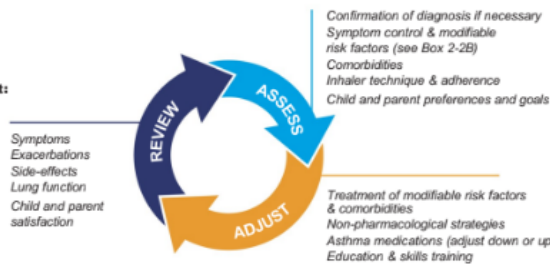
STEPS 1 – 2 As-needed low dose ICS-formoterol		STEP 3 Low dose maintenance ICS-formoterol	STEP 4 Medium dose maintenance ICS-formoterol	STEP 5 Add-on LAMA. Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP
RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol				
STEP 1 Take ICS whenever SABA taken	STEP 2 Low dose maintenance ICS	STEP 3 Low dose maintenance ICS-LABA	STEP 4 Medium/high dose maintenance ICS-LABA	STEP 5 Add-on LAMA. Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP
RELIEVER: As-needed short-acting beta-agonist				
	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects

See GINA severe asthma guide

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Children 6-11 years

Personalized asthma management:
 Assess, Adjust, Review



Asthma medication options:
 Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER
 to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

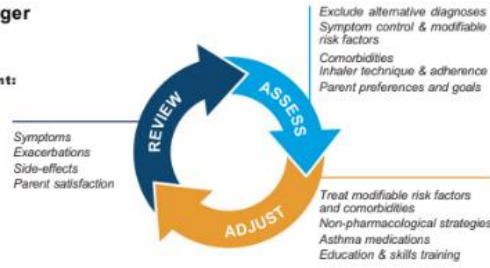
RELIEVER

STEP 1 Low dose ICS taken whenever SABA taken	STEP 2 Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for children)	STEP 3 Low dose ICS-LABA, OR medium dose ICS, OR very low dose* ICS-formoterol maintenance and reliever (MART)	STEP 4 Medium dose ICS-LABA, OR low dose† ICS-formoterol maintenance and reliever therapy (MART). Refer for expert advice	STEP 5 Refer for phenotypic assessment ± higher dose ICS-LABA or add-on therapy, e.g. anti-IgE, anti-IL4R
Consider daily low dose ICS	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken	Low dose ICS + LTRA	Add tiotropium or add LTRA	Add-on anti-IL5 or, as last resort, consider add-on low dose OCS, but consider side-effects
RELIEVER: As-needed short-acting beta-agonist (or ICS-formoterol reliever in MART in Steps 3 and 4)				

*Very low dose: BUD-FORM 100/6 mcg
 †Low dose: BUD-FORM 200/6 mcg (metered doses).

Children 5 years and younger

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response



Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual child's needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
PREFERRED CONTROLLER CHOICE		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for pre-school children)	Double 'low dose' ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
<i>Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)</i>	Consider intermittent short course ICS at onset of viral illness	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or intermittent short course of ICS at onset of respiratory illness	Low dose ICS + LTRA Consider specialist referral	Add LTRA, or increase ICS frequency, or add intermittent ICS
RELIEVER	As-needed short-acting beta-agonist			
CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:	Infrequent viral wheezing and no or few interval symptoms	Symptom pattern not consistent with asthma but wheezing episodes requiring SABA occur frequently, e.g. ≥ 3 per year. Give diagnostic trial for 3 months. Consider specialist referral. Symptom pattern consistent with asthma, and asthma symptoms not well-controlled or ≥ 3 exacerbations per year.	Asthma diagnosis, and asthma not well-controlled on low dose ICS Before stepping up, check for alternative diagnosis, check inhaler skills, review adherence and exposures	Asthma not well-controlled on double ICS

A2. Protocolo DGS 2018

