

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Plantas e Produtos Vegetais com ação no  
Aparelho Respiratório**

**Ana Sofia Vieira Antunes**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Plantas e Produtos Vegetais com ação no  
Aparelho Respiratório**

**Ana Sofia Vieira Antunes**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos Santos  
Serrano, Professora Auxiliar**

**2019**



## Resumo

As Doenças Respiratórias são grande preocupação a nível Mundial já que são uma das principais causas de morte e a principal causa de internamentos hospitalares em Portugal. Os custos associados aos tratamentos médicos são cada vez maiores e o facto do seu insucesso cada vez mais frequente devido às multirresistências bacterianas a antibióticos, levam os doentes a procurar novas alternativas terapêuticas.

Desde as primeiras civilizações que se recorre às plantas e seus produtos de forma a alcançar a cura terapêutica, acreditando-se que estas possuíam poderes sobrenaturais. Com o desenvolvimento crescente da indústria farmacêutica ao longo dos anos, o interesse pelo potencial terapêutico das plantas medicinais decresceu, e a utilização maioritária das plantas restringe-se a áreas remotas do planeta. Nestes locais, devido à falta de recursos de saúde, as plantas medicinais são, por vezes, a única base terapêutica existente. Assim, devido às suas propriedades únicas que auxiliam na prevenção e tratamento de inúmeras doenças, torna-se bastante importante promover a investigação e aumentar o conhecimento científico acerca deste tipo de medicina tradicional de forma a promover o seu uso consciente e seguro.

A presente monografia tem como objetivo fornecer informação sobre as principais doenças do Aparelho Respiratório e realizar um levantamento da utilização de plantas medicinais pela sociedade, tendo por base as plantas com ação particular sobre o trato respiratório. Para tal, realizou-se uma revisão da literatura sobre o tema, de modo a encontrar descritos estudos sobre esta utilização específica, evidenciando ensaios clínicos que comprovem a ação e aplicação das plantas em situação de doença respiratória, de maneira a prevenir o seu desencadeamento ou a ter ação terapêutica. São abordadas quatro plantas: *Thymus vulgaris* L., *Echinacea*, *Eucalyptus globulus* Labill., *Mentha piperita* L. dando ênfase às suas características generalizadas, fitoquímica e principais aplicações farmacológicas.

**Palavras-chave:** Aparelho respiratório, planta medicinal, *Thymus vulgaris* L., *Echinacea*, *Eucalyptus globulus* Labill., *Mentha piperita* L.

# Abstract

Respiratory diseases are one of the major concerns worldwide, as they are one of the leading causes of death and hospitalizations in Portugal. The costs related to the medical treatments are increasing, but due to the bacterial multidrug resistance to antibiotics, patients are looking for new therapeutic alternatives.

From the earliest civilizations, plants and their features are the most used mean to achieve the therapeutic healing, in fact they are believed to have supernatural powers. With the growing development of the pharmaceutical industry over the years, interest in the therapeutic potential of medicinal plants has been declined and the majority use of plants is restricted to remote areas of the planet. Due to the lack of health resources such as medicinal plants sometimes they are the only existing therapeutic base. Thus, due to its unique properties that aid in the treatment and prevention of diseases, it becomes very important to promote research and increase scientific knowledge about the traditional medicine in order to promote conscious and safe use.

This monograph aims to provide information on the main diseases of the respiratory tract and to conduct a survey of the use of medicinal plants by society, based on plants with particular action on the respiratory tract. To this end, a literature review was conducted on the subject to find studies on this specific use, highlighting clinical trials that prove the action and application of plants in a situation of respiratory disease, in order to prevent its onset or to have therapeutic action. Four plants are covered in this project: *Thymus vulgaris* L., *Echinacea*, *Eucalyptus globulus* Labill., *Mentha piperita* L., emphasizing their generalized characteristics, phytochemical and main pharmacological applications.

**Keywords:** Respiratory tract, herbal medicine, *Thymus vulgaris* L., *Echinacea*, *Eucalyptus globulus* Labill., *Mentha piperita* L.

# Abreviaturas

CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde

COX-2 – Ciclooxigenase-2

DGS – Direção-Geral de Saúde

DPOC – Doença Pulmonar obstrutiva Crónica

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FEV – Volume Expiratório Máximo no 1.º segundo

FVC – Capacidade Vital Forçada

HA – Hemaglutinina

HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products

ICAM – Molécula de Adesão Intracelular

IL – Interleucina

INE – Instituto Nacional de Estatística

INSA – Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge

LPS – Lipopolissacarídeos

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MRSA – *S. aureus* Meticilina Resistente

MRSE – *S. epidermidis* Meticilina Resistente

MUC - Mucina

NA – Neuromaminidase

NF-κB – Fator Nuclear Kappa B

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade

RA – Rinite Alérgica

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

UE – União Europeia

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

## Índice:

1	Introdução .....	8
2	Métodos.....	9
3	Sistema Respiratório .....	10
3.1	Caracterização .....	10
3.2	Doenças Respiratórias.....	11
3.2.1	Epidemiologia .....	11
3.2.2	Principais Doenças Respiratórias.....	13
3.2.2.1	Asma .....	13
3.2.2.2	DPOC .....	14
3.2.2.3	Pneumonia.....	16
3.2.2.4	Gripe .....	17
4	Plantas Medicinai s .....	19
4.1	Definição e Legislação em Portugal .....	19
4.2	Atualidade das Plantas Medicinai s .....	20
5	Plantas Medicinai s com ação no Aparelho Respiratório .....	23
5.1	<i>Thymus vulgaris</i> L.....	23
5.2	<i>Echinacea</i> .....	26
5.3	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill. ....	30
5.4	<i>Mentha piperita</i> L. ....	33
6	Conclusões .....	36
	Referências Bibliográficas .....	37
	Anexos .....	48
	Anexo 1 - Principai s diferenças entre Gripe e Constipação.....	48

## Índice de Figuras:

Figura 1 - Organização do Sistema Respiratório. ....	10
Figura 2 - Ramificação das vias aéreas inferiores. ....	11
Figura 3 - Estrutura química dos componentes do óleo essencial do tomilho.....	24
Figura 4 - Estrutura química dos compostos derivados do ácido cafeico.....	27
Figura 5 - Estrutura química dos componentes do óleo essencial de Eucalipto.. ....	31
Figura 6 - Constituintes maioritários do óleo essencial de Hortelã-Pimenta.....	34

# 1 Introdução

As doenças respiratórias afetam a população com elevada incidência e englobam grande panóplia de patologias com maior ou menor gravidade. Atualmente são a principal causa de internamento hospitalar em Portugal. Segundo dados do 13º Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, em Portugal, a cada hora morrem 2 pessoas devido a problemas do foro respiratório. Estas são consideradas uma das principais causas de morte na União Europeia, e nelas incluem-se, entre muitas outras, a Doença pulmonar obstrutiva Crónica, a Asma ou o Cancro do pulmão.

Por apresentarem grande representatividade na população, desde há muitos séculos que se tentam alcançar meios preventivos ou terapêuticos que aliviem ou tratem de forma eficaz estas doenças. Apesar da medicina conventual apresentar soluções terapêuticas para grande parte das situações clínicas, a questão económica associada aos tratamentos e medicamentos bem como a resistência bacteriana aos antibióticos que dificultam o processo de cura, levam a que muitos doentes procurem alternativas terapêuticas.

Deste modo, e à semelhança com o que sucedia em séculos passados, ocorre um crescente uso das Medicinas Complementares e Alternativas, neste caso específico o recurso às plantas Medicinais. Estas apresentam propriedades terapêuticas únicas já que possuem constituintes com inúmeras capacidades como anti-inflamatória, antioxidante, antitússicas de extrema relevância no tratamento das doenças respiratórias.

Assim, esta monografia tem como objetivo efetuar uma revisão da literatura existente sobre a temática, apresentando as principais doenças respiratórias na população, sua sintomatologia e epidemiologia em Portugal. Efetuar ainda a contextualização e descrição das principais plantas medicinais escolhidas - *Thymus vulgaris* L., *Echinacea*, *Eucalyptus globulus* Labill. e *Mentha piperita* L. - evidenciando as suas propriedades a nível fitoquímico, farmacológico, recorrendo a ensaios clínicos realizados, e outras características importantes relacionadas com a sua administração.

## 2 Métodos

A pesquisa bibliográfica foi efetuada a partir de uma revisão da literatura originária de diversas bases de dados online como a PubMed, b-on e a ScienceDirect. Primeiramente, de forma a caracterizar anatomicamente e fisiologicamente o Sistema Respiratório, realizou-se uma pesquisa em livros da área bem como pesquisas mais abrangentes que ajudaram na sua caracterização. Para enquadrar a realidade das doenças respiratórias, recorreu-se a normas da Direção-geral de Saúde (DGS) bem como outros documentos Europeus equivalentes.

De seguida, procedeu-se à seleção das plantas medicinais a abordar na monografia recorrendo a listas disponibilizadas na página da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e da página Medscape referentes às plantas medicinais utilizadas para situações respiratórias. De entre um conjunto de inúmeras referências com a ação pretendida, selecionaram-se 4 plantas: *Thymus vulgaris* L., *Echinacea*, *Eucalyptus globulus* Labill. e *Mentha piperita* L. Estas foram escolhidas devido a serem bastante conhecidas e utilizadas pela população, e este facto torna-se sobremaneira importante, pois com este trabalho espera-se uma utilização mais consciente e racional, obtendo máximo benefício do que elas podem oferecer.

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados anteriormente mencionadas e utilizaram-se palavras-chave específicas recorrendo à designação comum das plantas de forma isolada ou associada a termos da temática respiratória relevantes. Usaram-se ainda as monografias cedidas pela EMA. Foi considerado o ano de cada referência e dada maior relevância a literatura existente dos últimos 10 anos.

## 3 Sistema Respiratório

### 3.1 Caracterização

O Sistema Respiratório tem como principal função fornecer oxigénio ao organismo através da troca do mesmo com o dióxido de carbono, eliminando-o para o meio externo. Assim, possui papel importante na regulação da concentração dos iões de hidrogénio, efetuando um controlo do pH. O sistema Respiratório encontra-se dividido em duas partes: as vias aéreas superiores e as vias aéreas inferiores (1,2). (Fig. 1)

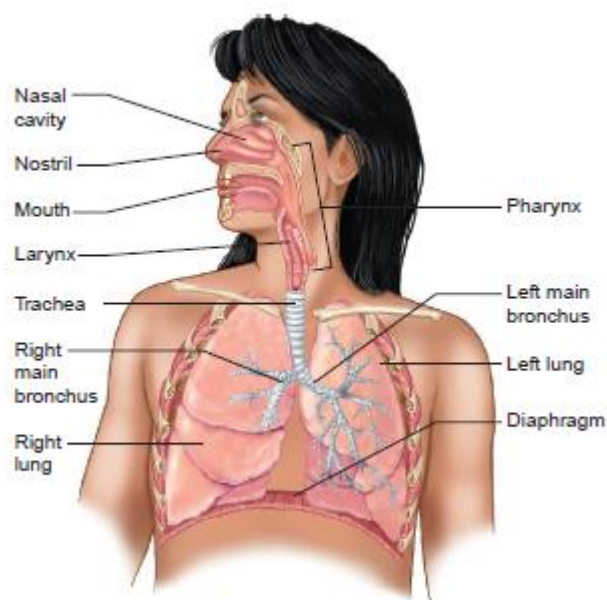


Figura 1 - Organização do Sistema Respiratório. Adaptado de (2).

As vias aéreas superiores constituem-se pelo nariz e boca (responsáveis pela entrada e saída de ar do organismo), faringe e laringe. Os três primeiros componentes mencionados fazem parte comum do sistema respiratório e digestivo. A faringe ramifica-se em dois tubos distintos: o esófago e a laringe. Aqui ocorre a diferenciação entre sistema respiratório e digestivo, dando a laringe continuidade às vias aéreas, sendo o último constituinte das vias aéreas superiores. Seguidamente, encontra-se a traqueia que se ramifica em dois brônquios que se direcionam cada um deles para o interior dos pulmões direito e esquerdo respetivamente. Já dentro do pulmão, surge uma sucessão de ramificações que resultam em tubos cada vez mais estreitos, curtos e

numerosos. As vias aéreas inferiores podem ser divididas em duas zonas: a zona de condução – desde a traqueia até aos bronquíolos respiratórios, e a zona respiratória desde os bronquíolos respiratórios até aos sacos alveolares onde ocorrem as trocas gasosas essenciais à sobrevivência (1,2). (Fig. 2)

	Name of branches	Number of tubes in branch
Conducting zone	Trachea	1
	Bronchi	2
		4
		8
	Bronchioles	18
	Terminal bronchioles	32 $6 \times 10^4$
Respiratory zone	Respiratory bronchioles	$5 \times 10^5$
	Alveolar ducts	
	Alveolar sacs	$8 \times 10^5$

Figura 2 - Ramificação das vias aéreas inferiores. Adaptado de (2).

## 3.2 Doenças Respiratórias

### 3.2.1 Epidemiologia

Em Portugal as doenças do foro respiratório têm elevada prevalência sendo responsáveis por elevado número de mortes. São também consideradas uma das principais causas de internamento hospitalar e estima-se que em 2020 sejam responsáveis por 12 milhões de mortes em todo o mundo (3).

A nível nacional, são consideradas desde 2015 a 3<sup>a</sup> causa de morte logo a seguir às doenças cardiovasculares e ao cancro. Em 2017, o INE contabilizou 12 819 óbitos por eventos respiratórios onde se incluem os óbitos devidos a pneumonia (5 623) e doença pulmonar obstrutiva crónica – DPOC (2 627) (4).

Em 2017 as mortes derivadas de doenças respiratórias representaram 11,6% da mortalidade em Portugal e atingiram mais os homens, correspondendo a 11,8% do total de óbitos contra 11,5% do total de óbitos do sexo feminino (4).

A mortalidade é mais evidente na faixa etária dos 65 ou mais anos representando cerca de 95% dos óbitos por doenças respiratórias e cerca de 86% pessoas com 75 ou mais anos. A idade média do óbito por este tipo de doenças, encontra-se nos 83,1 anos - 81,6 para os homens e 84,8 para as mulheres (4).

Portugal Continental e as Regiões Autónomas apresentavam, em 2016, valores de mortalidade dos mais elevados da Europa, sendo mesmo a Madeira a região da Europa com maior taxa de mortalidade por doenças respiratórias. Morriam por dia 37 pessoas devido a doença respiratória. Em 2017 verificou-se a mesma tendência (4).

Os hábitos sedentários dos portugueses devido aos estilos de vida, adicionados aos hábitos tabágicos existentes na população e a reduzida atividade física verificada influenciam de forma negativa a saúde das pessoas, possibilitando o desenvolvimento e evolução de doenças respiratórias crónicas (3).

Relativamente à percentagem de fumadores, foi apurado em 2014 pelo Inquérito Nacional de Saúde que 20% da população era fumadora e 21,7% ex-fumadora sendo que é no sexo feminino que se regista o maior aumento de consumo de tabaco principalmente no grupo etário dos 15 aos 24 anos. Em 2017, o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), apurou que 45,6% dos homens e 35,8% das mulheres da faixa etária dos 25 aos 34 anos mantinham hábitos tabágicos ativos (3,5).

Segundo dados do Euobarómetro sobre o desporto e a atividade física, existem diferenças significativas na prática de exercício físico dos portugueses quando comparados com os restantes países da União Europeia. Em Portugal 5% da população pratica exercício físico regularmente enquanto que 68% admite não praticar desporto. Estes valores contrastam de forma considerável com os valores da UE onde 7% pratica desporto regularmente e apenas 48% responde que nunca realiza atividade física (3). Portugal é considerado o segundo país da Europa onde menos se caminha, (29% admite não caminhar mais de 10 minutos por dia) e o país onde mais pessoas não possuem motivação ou interesse na prática de exercício físico ou atividades desportivas (3,6).

### **3.2.2 Principais Doenças Respiratórias**

São muitas as doenças relacionadas com o Sistema Respiratório a afetarem a vida dos portugueses. Entre elas destacam-se: Asma, DPOC, Pneumonia, Fibrose pulmonar, Neoplasia pleuropulmonar, Bronquiectasias e Fibrose Quística, Patologia Pleural, Gripe, Tuberculose e Insuficiência respiratória. A pneumonia e a insuficiência respiratória são as principais doenças a motivarem mais internamentos hospitalares (3). As principais doenças respiratórias crónicas são a Asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (7).

Assim, irá dar-se ênfase às principais patologias que motivam maior número de internamentos e maior incidência na população: Asma, DPOC, Pneumonia e Gripe.

#### **3.2.2.1 Asma**

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias respiratórias que surge normalmente na infância podendo iniciar-se em qualquer altura da vida (8–10). Quando indivíduos suscetíveis são sujeitos à exposição a estímulos como exercício físico, pólenes, póis, fumo de tabaco ou poluentes atmosféricos, alergénios como pelo de animais ou ácaros, ou irritantes químicos ou até fármacos, desencadeiam uma resposta imunológica exacerbada com conseqüente inflamação das vias aéreas e como resultado sucede dificuldade em respirar – dispneia (9,10). A dispneia acontece devido ao estreitamento do diâmetro das vias aéreas (broncoconstrição), com constante contração das mesmas, tornando-se hiperreativas limitando a entrada e a saída de ar do organismo. A tosse, a sensação de falta de ar e aperto no peito com dispneia, pieira (chiadeira no peito) são os principais sintomas desta doença (10,11). Apesar da doença ser crónica, a sintomatologia da mesma tem carácter episódico. A asma pode então ser classificada como ligeira, moderada ou grave, podendo colocar a vida dos indivíduos em risco (10).

O tratamento da Asma é de extrema importância já que a mesma influencia em muito o quotidiano do indivíduo. Esta doença afeta 10% dos portugueses de forma crónica, sendo assim um problema de saúde pública. Uma investigação da Faculdade de Medicina do Porto/CINTESIS demonstrou que metade dos jovens asmáticos não

tem a doença controlada. Tal facto leva a um enorme impacto na vida, influenciando o quotidiano dos indivíduos, sendo responsável por absentismo escolar e laboral (3).

Assim, o tratamento tem como objetivo a manutenção da função respiratória normal e com constante controlo clínico da doença, prevenindo e/ou diminuindo os sintomas e reduzindo a limitação na realização das tarefas diárias, como o caso da atividade física (10).

A existência de história familiar de Asma e a ocorrência de rinite alérgica, são consideradas fatores de risco para desenvolver a doença (10,12).

A rinite alérgica (RA) é uma doença inflamatória crónica nasal que ocorre após contacto com alergénios (pólenes ou ácaros), desencadeando uma resposta imunológica (mediada por imunoglobina E – IgE) com conseqüente inflamação da mucosa nasal (13).

Os sintomas típicos da RA são espirros, prurido nasal, congestão nasal e rinorreia. Quando associada a manifestações oculares como o caso da conjuntivite alérgica, denomina-se de Rinoconjutivite alérgica. Pode ser intermitente manifestando-se menos de quatro dias por semana em menos de 4 semanas consecutivas ou persistente quando os sintomas são de duração superior (13).

Em Portugal no ano de 2017, ocorreram 128 óbitos devido a Asma, representando uma mortalidade de 0,5% no país atingindo de igual modo ambos os sexos. Cerca de 82% das mortes derivadas a esta patologia ocorreram em idade igual e superior a 65 anos (4).

### **3.2.2.2 DPOC**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica caracteriza-se pela ocorrência de uma obstrução brônquica progressiva e irreversível, associada a uma resposta inflamatória por parte do sistema respiratório (14). Esta inflamação anormal é provocada pela exposição do indivíduo a gases tóxicos e/ou inalação de partículas como o fumo proveniente do tabaco (14–18). A história familiar também tem alguma relevância já que poderá ocorrer um problema hereditário raro: a deficiência em alfa 1 antitripsina (17).

Os sintomas desta patologia surgem lentamente e de forma gradual e progressiva, agravando-se no caso de o doente ser fumador. A DPOC manifesta-se maioritariamente através da existência de tosse crónica (principal sintoma, podendo ser seca e com frequência diária ou intermitente ou então produtiva em situações de quadro de agudização) (14), expetoração que por vezes se confunde com catarro, dispneia de esforço, pieira e cansaço. Todos estes sintomas afetam a rotina do doente, limitando a realização de tarefas diárias do quotidiano bem como dificuldade na prática de exercício físico (14,17,18).

Consequentemente, com o avançar da doença, ocorrem alterações fisiológicas características como: hipersecreção de muco, disfunção ciliar, limitação do débito aéreo, hiperinsuflação pulmonar, anomalias nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar e cor pulmonale (17). A inflamação crónica pode provocar alterações irreversíveis nos brônquios originando bronquite crónica ou a nível do parênquima pulmonar provocando uma situação de enfizema pulmonar (14).

Relativamente ao diagnóstico, comprova-se a obstrução brônquica confirmando o diagnóstico de DPOC quando se administra um broncodilatador e a relação  $FEV_1/FVC$  é menor do que 70% (17).

A DPOC é classificada em quatro estádios, atribuídos de acordo com a gravidade da doença, sendo o estágio 0 o menos grave correspondendo apenas ao risco de desenvolvimento de DPOC e o estágio IV muito grave (17).

Como teste de diagnóstico, realça-se a Espirometria como preferência já que é o método mais objetivo, padronizado e facilmente reproduzível para verificar o grau de obstrução das vias aéreas (17,19). É importante realizar o diagnóstico o mais cedo possível de forma a conseguir prevenir e retardar a evolução natural da doença. O início do tratamento deverá ser o mais precoce possível. Este deverá ser adequado à gravidade da doença e terá como objetivos: aliviar sintomas, prevenir a progressão da doença, melhorar a capacidade de exercício dando maior comodidade ao doente e mais qualidade de vida, prevenir e tratar complicações e exacerbações, e reduzir a mortalidade (18).

A DPOC afeta em todo o mundo cerca de 200 milhões de pessoas (19). Em Portugal, a prevalência estimada da DPOC é cerca de 14,2% para indivíduos com idade superior a 40 anos, ou seja, cerca de 800 000 (3). Em 2017, morreram 2627

indivíduos, representando cerca de 2,4% da mortalidade do país, atingindo mais os homens. Cerca de 95% dos óbitos são pessoas com 65 ou mais anos (4).

A proporção mais elevada de mortes por DPOC acontece na Região Autónoma dos Açores, e a menor no distrito de Aveiro (4).

### 3.2.2.3 Pneumonia

A pneumonia define-se como uma inflamação nos pulmões, mais especificamente a nível do parênquima pulmonar, local onde ocorrem as trocas gasosas essenciais à sobrevivência do indivíduo. Devido à inflamação, os alvéolos pulmonares e os bronquíolos ficam ocupados com líquido (infiltrados parenquimatosos), reduzindo a elasticidade do pulmão, originando dificuldade respiratória e impedindo as trocas gasosas (20). Devido à inflamação, frequentemente surgem episódios febris e sintomas no trato respiratório inferior (20).

A apresentação clínica da doença varia com a idade, com o agente etiológico e com a gravidade do quadro. Desta forma, as crianças e os idosos são os mais afetados por esta patologia (19,20). Outros fatores de risco são, por exemplo, as deficientes condições de higiene, a desnutrição, infeções por VIH, os ambientes de ar poluído e o fumo de cigarro.

A pneumonia pode ser adquirida na Comunidade (PAC) ou em meio hospitalar. A PAC caracteriza-se por ser uma infeção aguda do trato respiratório inferior adquirida em meio comunitário (20,21). Os seus principais sintomas são febre, tosse, calafrios, dispneia, dores musculares, de cabeça e articulares. Relativamente a exames e diagnóstico, é detetado infiltrado pulmonar agudo por radiografia ao tórax. Por pneumonia hospitalar ou nosocomial, subentende-se que ocorreu um internamento nos últimos 7 dias ou que a doença se desenrolou 48 horas após internamento hospitalar (20). Constitui um problema de saúde pública apesar de todos os avanços em antibioterapia.

O principal agente etiológico é *Streptococcus pneumoniae* (bactéria mais frequente) (19,22), seguido de *Klebsiella pneumoniae*. Importante referir que a doença pode ser causada por inúmeros microorganismos como bactérias *Staphylococcus aureus*, *Legionella* e bacilos entéricos gram-negativos, bem como alguns vírus como VSR, influenza e parainfluenza (20,22,23).

Os internamentos por Pneumonia têm verificado um aumento ao longo dos anos, principalmente em pessoas com mais de 80 anos (3).

A incidência da doença em Portugal não é conhecida, mas estima-se que atinja por ano 50 000 a 100 000 pessoas (24). No ano de 2017, verificaram-se 5623 mortes devido a casos de pneumonia. Estes óbitos representam 5,1% do total de óbitos de Portugal, sendo as mulheres as mais afetadas. Cerca de 95% das mortes foram pessoas com idade igual ou superior de 65 anos. A idade média de morte foi de 83,7. A Região Autónoma da Madeira é a região onde a mortalidade foi mais elevada (4).

#### **3.2.2.4 Gripe**

A gripe é uma doença viral aguda, com início súbito (25), que atinge as vias respiratórias. Como principais sintomas, realça-se a febre alta, dores musculares e de cabeça, mau estar geral e prostração. Outros sintomas comuns são a tosse e a inflamação da garganta com dor (25–27). Na maioria das situações, a doença evolui no sentido da cura de forma natural e num curto intervalo de tempo (4 a 5 dias de sintomas), o que leva por vezes os indivíduos a considerarem uma situação comum e não procurarem forma de prevenir a doença. Os idosos, pessoas imunocomprometidas e os doentes crónicos são considerados grupos de risco (25,27–29). Grande parte dos casos ocorre no Outono e Inverno, estações mais frias em Portugal, surgindo casos desde setembro até março, atingindo o pico entre dezembro e fevereiro (25).

O vírus causador da doença é o vírus Influenza. Este vírus tem grande capacidade de alterar o seu material genético e por isso, apesar da prevenção passar pela vacinação anual, esta não dá imunidade mantendo a população suscetível à infeção, levando à necessidade de nova e diferente vacinação todos os anos. Este vírus tem 4 tipos antigénicos: influenza A, influenza B, influenza C e togothavirus (ou género D) (27,30). Muitas são as espécies suscetíveis ao vírus tipo A, já os tipos B e C afetam quase de forma exclusiva os humanos. O tipo A é o único que está dividido em subtipos de acordo com a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA), glicoproteínas de superfície. A proteína HA varia de H1-H16 sendo que a NA de N1-N9 (30). Duas das gripes mais conhecidas por toda a população devido a epidemias que ocorreram num passado recente são a gripe das Aves (H5N1) e a gripe A (H1N1) (26,30,31).

Este vírus, transmite-se particularmente por via aérea, em espaços com diminuto arejamento e grande afluência de pessoas. Tem um período de incubação que vai desde 1 a 3 dias, surgindo com pequenos surtos localizados até evoluir para uma propagação difusa (31).

As aves, especialmente as aves migratórias, são o reservatório natural do vírus. Desta forma, o vírus mantém-se na natureza, permitindo a sobrevivência do vírus e a sua transmissão a hospedeiros suscetíveis (26,31). Estas eliminam o vírus através das fezes permanecendo por períodos superiores a 30 dias, consoante a temperatura ambiente (26). A transmissão ocorre através de aerossóis ou de contacto com superfícies contaminadas (27).

No decorrer do ano de 2017, ocorreram em Portugal 114 mortes devido ao vírus Influenza, representando uma mortalidade de 0,1% no país, atingindo de igual modo o sexo feminino e o masculino. A faixa etária mais atingida são os indivíduos com 65 ou mais anos com cerca de 94% dos óbitos, sendo a idade média 82,4 anos (4).

Por vezes surge confusão entre gripe e constipação já que um conjunto de sintomas são comuns às duas patologias. A constipação pode ter como origem mais de 100 vírus diferentes. Como exemplo de agente etiológico apresenta-se o Rhinovírus, o Adenovírus, e o Vírus Respiratório Sincicial (VRS). É uma doença de carácter sazonal, ocorrendo comumente durante as estações frias do ano. A transmissão ocorre por contacto direto entre pessoas, através das mãos. Como principais sintomas, apresenta-se através de rinorreia, obstrução nasal, olhos lacrimejantes associados a sensação de mal-estar, cefaleia e febre. Os sintomas surgem 1 a 3 dias após incubação do vírus e permanecem durante 3 a 7 dias. É comum repetir-se várias vezes por ano e/ou todos os anos (32).

As principais diferenças entre gripe e constipação encontram-se descritas no Anexo 1.

## 4 Plantas Mediciniais

### 4.1 Definição e Legislação em Portugal

Segundo a OMS, as plantas medicinais definem-se por todo o vegetal, material derivado de plantas ou os seus produtos que contenham substâncias com benefícios terapêuticos e que possam ser usados na Saúde (33). Podem ser plantas inteiras, fragmentadas, algumas partes de plantas, fungos, algas, líquenes, sem tratamento na forma seca ou fresca (34).

Um «medicamento à base de plantas», é qualquer medicamento que possua exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas – Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro (35).

«Substâncias derivadas de plantas» caracterizam-se por quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico, definidas através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade, se existir, e o autor - Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro (35).

«Preparações à base de plantas», são preparações que se obtêm submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extratos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados - Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro (35).

Medicamentos à base de plantas são comercializados e dispensados como Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Estes devem ter indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas, e devem ser concebidos para serem utilizados sem vigilância médica. Devem ser destinados a administração

de acordo com uma dosagem e uma posologia específica e administrados por via oral, externa ou tópica (35).

## **4.2 Atualidade das Plantas Medicinais**

Ao longo dos últimos séculos, as plantas têm sido usadas pelas populações para diversos fins como ornamentação, culinária, e fins terapêuticos. Por vezes, em algumas civilizações, o efeito terapêutico de algumas plantas era visto como um poder mágico ou sobrenatural (36). As populações sempre tentaram encontrar nas plantas e na natureza, meios para curar as doenças que colocavam a vida em perigo (37).

À semelhança do passado, nos dias atuais, ainda se recorre à medicina tradicional, mais especificamente às plantas, como tratamento e manutenção do estado de saúde, em muitas regiões remotas do planeta (37–39). Segundo a OMS, cerca de 85% da população mundial utiliza as plantas medicinais para fins terapêuticos (36,37,40,41). Desta forma, entende-se que a importância farmacêutica em muitos compostos derivados de plantas remonta ao passado.

A Farmacognosia é uma ciência multidisciplinar que se define pela extração e identificação de compostos naturalmente presentes em plantas e vegetais, estudando e caracterizando assim as suas propriedades físico-químicas, toxicológicas, biológicas e farmacológicas (36). Atualmente, são muitos os fármacos usados para determinadas situações clínicas que são de origem vegetal (39). É o caso da morfina, codeína, atropina, digoxina, paclitaxel e artemisinina (36,40). Estima-se que cerca de 11% do total de 252 fármacos enumerados pela OMS como medicamentos essenciais, são medicamentos exclusivamente de origem vegetal (38).

Devido ao grande avanço tecnológico e industrial, que promoveu um aumento da síntese de muitos medicamentos, na maioria das grandes empresas de indústria farmacêutica responsáveis pela produção de medicamentos, não se verifica grande disponibilidade por parte das mesmas para o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas (36,40).

Cada vez mais, a população procura opções de vida mais saudáveis, e por isso, o interesse pelas plantas medicinais tem tido um aumento acentuado durante as últimas décadas (41). Esta preocupação por parte da população, tem estimulado o interesse

científico, levando à investigação de novos constituintes com propriedades farmacologicamente ativas. Assim, devido à grande diversidade de constituintes com atividade farmacológica relevante, podem ser base de inovação e desenvolvimento de novos fármacos (40).

A procura por terapêuticas alternativas ao invés da utilização da medicina convencional, deve-se ao facto de por vezes os tratamentos realizados pelo sistema comum não apresentar resultados efetivos, não levando à melhoria do estado de saúde do doente. Também a ocorrência de efeitos colaterais associados ao uso dos medicamentos, a predominância de doenças crónicas, e a resistência de agentes bacterianos a fármacos antibióticos são apontados como fatores desencadeadores da procura de novas alternativas (38). Estes eventos, incentivam uma abordagem mais holística de saúde promovendo a busca de novas terapias, sendo a fitoterapia uma das medicinas complementares e alternativas com maior procura (39,42). A cultura e os hábitos das populações são também um facto a considerar já que, em muitos países em desenvolvimento, localizados geograficamente em regiões mais remotas, é possível encontrar elevada variedade de plantas com características medicinais (41). Devido ao baixo custo de acesso às mesmas, estas são muitas vezes utilizadas de forma primária em saúde (36).

É importante realçar que, apesar da Medicina Complementar e Alternativa estar cada vez mais presente na sociedade, por vezes falta evidência científica devido aos escassos ensaios clínicos realizados. Também a possibilidade de ocorrência de eventos toxicológicos, alérgicos, e interações com alimentos e medicamentos são motivo de preocupação por parte dos profissionais de saúde (36,42).

Vários estudos têm sido desenvolvidos de forma a caracterizar o real uso das plantas medicinais na população.

Num estudo realizado no Reino Unido, metade dos 157 inquiridos, afirmam recorrer frequentemente ao uso de plantas medicinais. 95% dos participantes no estudo crê que as plantas possuem efeitos medicinais com poder curativo em determinadas situações clínicas e 77% atribui importância terapêutica a infusões de plantas (39). Grande parte dos inquiridos (mais de 80%) declara recorrer ou ter recorrido às plantas medicinais para variados benefícios desde proteção, prevenção e tratamento de doenças (39). Importa ainda ressaltar que 26% admite utilizar plantas

medicinais diariamente enquanto que apenas 14% refere não ter recorrido a esta medicina alternativa nos últimos 12 meses. Foi notório, que a decisão de utilizar plantas medicinais partiu por parte dos participantes, sem indicação médica. Apenas 24% informou o seu médico do recurso a esta terapia (39).

Noutro estudo realizado na Índia, onde participaram 394 pessoas, foi verificado que a opção da utilização de medicinas alternativas é na maioria das vezes tomada por pessoas de alto nível socioeconómico bem como níveis de educação mais elevados (42).

Ao longo dos anos, tem aumentado a evidência científica relativamente às plantas medicinais com ação no trato respiratório (43). Estas são maioritariamente usadas frescas, ou então em forma de chás ou infusões (36,43).

## 5 Plantas Medicinais com ação no Aparelho Respiratório

Com já abordado, as doenças do sistema respiratório apresentam elevada incidência na população e com isso muitos custos associados. Podem, em certas circunstâncias, chegar mesmo a ser fatais, mas em grande parte das situações as doenças caracterizam-se de forma ligeira a moderada, como uma gripe ou constipação (44). Atualmente, a medicina e a farmacologia têm solução para estes casos, de forma a atenuar a incomodativa sintomatologia inerente. Mas também nestas situações, a medicina tradicional e o conhecimento dos antepassados, toma um papel sobremaneira importante, dando um suplemento alternativo à terapêutica (44).

Desta forma, a fitoterapia torna-se útil em situações de doenças mais ligeiras de carácter infeccioso comum, ficando as patologias mais graves reservadas a tratamento em ambiente hospitalar (44). Algumas plantas apresentam características únicas que lhes conferem variadas ações, nomeadamente: imunoestimulante, antifúngica, antibacteriana, antiviral, mucolítica, antitússica e broncodilatadora (45).

### 5.1 *Thymus vulgaris* L.

O género *Thymus* abrange cerca de 215 espécies e pertence à família Lamiaceae e encontra-se distribuído por diversos continentes desde Europa, Ásia e Norte de África, incluindo as ilhas Canárias. A família Lamiaceae é uma das maiores famílias conhecidas e compreende um grande grupo de plantas com flor. Desta forma, esta família tem grande importância devido à enorme panóplia de plantas que compreende bem como pelas propriedades medicinais associadas (46). O género *Thymus*, surge com maior frequência na região do Mediterrâneo e apresenta variadas plantas aromáticas que produzem compostos voláteis e óleos essenciais. Desde as primeiras civilizações que estas plantas são utilizadas em medicina tradicional devido aos seus benefícios terapêuticos (47,48). Apresentam imensos benefícios principalmente atividade anti-séptica, antimicrobiana, antiespasmódica, diurética e expetorante (47,49).

A espécie *Thymus vulgaris* L., conhecida habitualmente como tomilho, encontra-se na natureza como uma planta perene e as suas sementes demoram a germinar entre 1 a 3 semanas (10-30°C) (50). É vulgarmente utilizada na produção de produtos cosméticos, na conservação de alimentos na indústria alimentar, na indústria farmacêutica e mais usualmente como erva aromática em culinária, especialmente na dieta Mediterrânea (47,48,50).

O tomilho é muito utilizado em medicina tradicional quando ocorre dispepsia ou gastrites crónicas, mas também muito recorrente aquando problemas respiratórios como a Asma e a Bronquite. Também tem ação sobre estados de constipação, dor de garganta, tosse produtiva e indisposição sendo utilizado normalmente na forma de chás das flores e folhas (47).

Óleo essencial caracteriza-se por todo o óleo aromático derivado de plantas obtido de partes como flores, sementes, raízes, folhas, casca ou fruta. São muito úteis já que conferem resistência à planta contra pestes, bactérias, fungos e animais herbívoros (46). Obtém-se o óleo de tomilho recorrendo à destilação a vapor das partes aéreas da planta e das suas flores. Pode utilizar-se apenas amostras de uma só espécie ou fazer uma mistura de espécies. O resultado da destilação dá um líquido que pode apresentar uma coloração desde amarelo até ao avermelhado, com odor característico (51).

Os óleos essenciais obtidos contêm compostos fenólicos (timol e carvacrol), responsáveis pela aroma característico, aldeídos, cetonas, ésteres, éteres e terpenos (46,50,51). Outros constituintes são normalmente encontrados em maior ou menor quantidade como *p*-cimeno,  $\gamma$ -terpineno, borneol, geraniol e linalol (46). (Fig.3) Ainda é possível encontrar outros constituintes, embora em menor quantidade, como: ácido cafeico e rosmarínico; flavonóides como quercetina, luteonina e derivados de apigenina; saponinas e taninos (52–54).

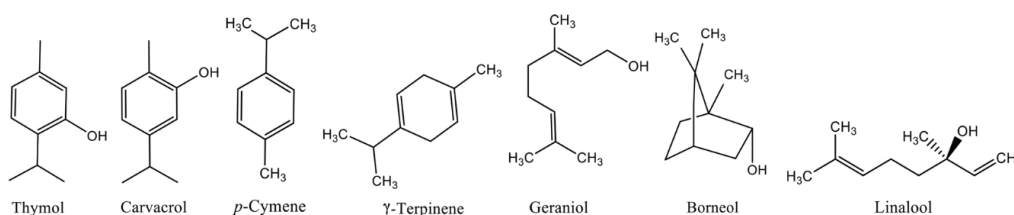


Figura 3 - Estrutura química dos componentes do óleo essencial do tomilho. Adaptado de (44).

Os componentes voláteis do tomilho apresentam diferentes concentrações de espécie para espécie pois dependem de vários fatores, nomeadamente: da localização geográfica, já que cada região possui condições climáticas específicas e as propriedades do solo onde é cultivado mudam de local para local; da espécie e das características genéticas da planta (46,50).

Atribuem-se vários efeitos aos óleos essenciais como o efeito antibacteriano. Quando os componentes aromáticos timol, carvacrol, e *p*-cimeno representam mais de 75% da composição química do óleo essencial, aumenta o poder antibacteriano do mesmo (46,50). Ficou provado que o óleo essencial do tomilho possuía atividade antibacteriana contra 120 estirpes de *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* e *Pseudomonas* que foram isoladas de doentes com infeções na cavidade oral, trato respiratório e genitourinário. Comprovou-se que *Pseudomonas* possuía a maior resistência ao contrário de *Staphylococcus* que apresentava maior sensibilidade (50).

Também a sua atividade antioxidante está descrita na literatura (47), já que vários componentes do óleo essencial apresentam propriedades antioxidantes como os ácidos fenólicos e os flavonóides (55).

Tradicionalmente, utiliza-se o tomilho como uso interno para tratamento de situações respiratórias como constipações, tosse, infeções das vias aéreas superiores e casos de bronquite aguda ou crónica (50,56). Este uso é possível já que a espécie *Thymus vulgaris* L. possui propriedades particulares como atividade antitússica, expetorante, antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória (50). Por vezes, recorre-se à combinação de plantas de forma a potenciar a sinergia dos benefícios de cada uma (47).

Muitas das patologias respiratórias, caracterizam-se por elevada hipersecreção de muco. Tal facto deve-se ao elevado conteúdo de mucinas que são libertadas após ocorrência de eventos inflamatórios através da ativação do receptor IL-4/IL-13. Num estudo realizado por Jan Seibel *et al.*, foi testada uma formulação de comprimidos revestidos que combinava duas diferentes ervas: extratos secos de tomilho e raiz de prímula. Este produto tem como indicação o tratamento da tosse com produção excessiva de muco durante situações inflamatórias ou infecciosas das vias aéreas inferiores. Foi induzida inflamação em vários modelos animais por

lipopolissacarídeos (LPS) de forma a aumentar a expressão de mediadores pró-inflamatórios como a IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$  com consequente aumento da produção de muco. Foi provada eficácia da formulação sobre a inflamação, com regulação da produção de muco (57). Marinelli Oliviero *et al.*, num outro estudo, chegou a conclusões muito semelhantes sobre a diminuição do processo inflamatório com redução da produção de muco (52). Demonstrou-se ainda que o extrato de tomilho inibe a atividade da 5-lipoxigenase e a libertação de leucotrienos (mediadores de inflamação) pelos leucócitos humanos *in vitro* (57,58). Num outro estudo, ficou demonstrada que a atividade expetorante ocorria devido à presença de saponinas (50).

Tradicionalmente é utilizado como chá para uso oral após proceder pulverização da planta. Na monografia disponibilizada pela EMA, é possível verificar a existência de várias formas de administração, desde tinturas, extratos líquidos, extratos secos e xaropes. Num estudo randomizado e duplamente cego, realizado em 1994, que contou com 60 participantes com tosse produtiva, foi administrado xarope à base de tomilho ou bromexina (substância mucolítica) durante 5 dias. Foi demonstrado que o xarope à base de tomilho apresentou um efeito mucolítico bastante semelhante à bromexina (54).

A administração de *Thymus vulgaris* L. não é recomendada a pessoas com alergias conhecidas ao tomilho ou a espécies da família Lamiaceae, e ter em atenção que após administração poderão surgir manifestações gastrointestinais (59). A duração do tratamento não está descrita, mas não deverá ser superior a 7 dias sem acompanhamento médico (54).

Encontra-se a limitação na literatura referente a dados de segurança na utilização quer para a população em geral como para populações especiais, nomeadamente grávidas ou mulheres a amamentar (54).

## **5.2 *Echinacea***

O género *Echinacea*, pertencente à família Asteraceae, é caracterizado por os seus exemplares serem plantas herbáceas perenes encontradas normalmente na América do Norte, e vulgarmente conhecidas como equinácia (60). Este género engloba nove diferentes espécies, sendo *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* e *Echinacea purpurea* as principais espécies usadas para fins medicinais (61,62).

As preparações à base desta planta são realizadas recorrendo a raízes, sementes, folhas e flores da planta equinácia (62). Tradicionalmente, preparações à base desta planta são utilizadas como prevenção e tratamento de constipações, gripe, tosse, bronquite, inflamações e infeções do trato respiratório superior devido ao seu efeito imuno-estimulante (61,63).

Foi muito utilizada no princípio do século XX, mas devido ao desenvolvimento de antibióticos, tem vindo a ocorrer um declínio na sua utilização (62). Atualmente, esta planta medicinal é uma das mais largamente utilizadas no mundo como suplemento alimentar, sendo o segundo produto à base de plantas mais vendido no mercado Norte Americano (61,63,64). Importa mencionar que muitos dos produtos comercializados com a designação “equinácia” podem diferir na sua composição, nomeadamente através do uso de diferentes espécies, partes de plantas ou métodos de extração limitando assim a comparação dos seus efeitos terapêuticos (64).

Comummente, os principais componentes ativos encontrados nas espécies de equinácia são as alquilamidas, as glicoproteínas, os fenilpropanóides e os polissacarídeos. Estes são considerados os principais responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias e imunoestimulantes atribuídas à planta (65). Encontram-se ainda presentes compostos fenólicos como os derivados do ácido cafeico (ácido caftárico, ácido clorogénico, ácido cafeico, cinarina, equinacósido e ácido chicórico) (66,67). (Fig.4) São responsáveis pela capacidade antioxidante da equinácia (66).

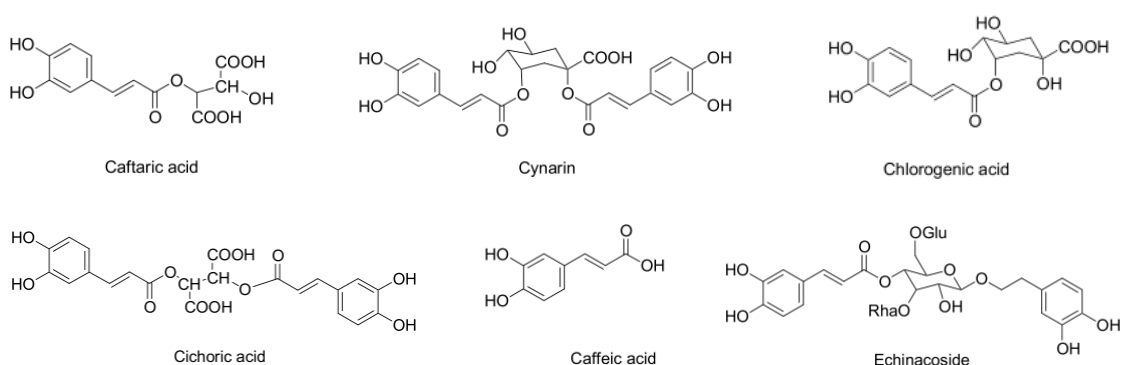


Figura 4 - Estrutura química dos compostos derivados do ácido cafeico. Adaptado de (66)

Estes variam a sua concentração de espécie para espécie, bem como na sua localização na própria planta, sendo que na espécie *E. purpurea* os compostos

fenólicos surgem na planta na seguinte ordem decrescente: flores – folhas – caules – raízes (68). O ácido chicórico é o composto derivado do ácido cafeico mais abundante em *E. purpurea* e possui importantes funções bioativas uma vez que inibe a hialuronidase e apresenta um papel protetor do colagénio contra radicais livres preservando a integridade celular. Por esta razão é considerado um marcador de qualidade na avaliação de produtos à base de equinácia (69).

As propriedades anti-inflamatórias advêm da presença de alquilamidas já que ocorre modulação de macrófagos bem como redução do óxido nítrico, TNF- $\alpha$ , e IL-1- $\beta$  (70) e ainda a inibição do metabolismo do ácido araquidónico. Também se verifica inibição da produção de prostaglandinas dependentes da COX-2, ocorrendo diminuição do processo inflamatório (45,66).

Mencionando as propriedades antivirais, a equinácia possui a capacidade de prevenir e diminuir a adesão bacteriana provocada por infeções virais, já que as infeções virais iniciais predispõem o trato respiratório do hospedeiro com défice a função imunitária à infeção bacteriana consequente, ocorrendo exacerbação dos sintomas (71). Selvarani Vimalanathan *et al.*, investigou os efeitos protetores atribuídos à equinácia na diminuição da adesão bacteriana (*S. aureus*) induzida por vírus Influenza (H3N1), correlacionando com a sua ação inibitória sobre os recetores expressos nas células epiteliais nasais e respiratórias - ICAM-1, fibronectina (71).

As propriedades imunoestimulantes são atribuídas aos polissacarídeos já que se verifica um aumento da quimiotaxia dos macrófagos e da produção de espécies reativas de oxigénio e de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IL-1- $\beta$  (61,65). Esta imunoestimulação por parte da equinácia não ocorre em todas as células, uma vez que não ocorre ativação das células B (72).

Num estudo realizado por Martina Šutovská *et al.*, em que se testou o perfil farmacodinâmico de preparações de equinácia provou-se, *in vivo* em modelo animal induzido de forma a manifestar asma alérgica, a ocorrência de efeitos broncodilatadores e anti-inflamatórios. Desta forma, a hiperreactividade das vias aéreas característica da patologia foi reduzida de forma significativa, e ainda foi comprovada eficácia semelhante ao broncodilatador mais utilizado na farmacologia, o Salbutamol (65). Referente à atividade antitússica foi demonstrada, *in vivo* em modelo animal, ação semelhante à codeína, fármaco opioide que alivia a tosse por ação do

centro da tosse. Ocorreu diminuição significativa da tosse em 5h após administração (61).

Muitos estudos têm sido realizados, e grande maioria destes incide sobre o efeito de preparações à base de equinácia, nomeadamente se conseguem diminuir a duração da constipação ou se ocorre redução dos sintomas associados a esta situação clínica quando comparados com placebo. Numa revisão efetuada por Karsch-Völk M. *et al.*, e publicada em Cochrane Database of Systematic Reviews, foram analisados 24 ensaios clínicos controlados que contaram com a participação de 4631 indivíduos. Esta revisão teve como objetivo verificar a eficácia de diferentes preparações de equinácia no tratamento ou duração de constipações ou infeções induzidas por rinovírus. Os resultados não foram significativos, havendo apenas ligeiro indício de efeitos preventivos (73).

Existem alguns fatores a ter em consideração de forma a poder ocorrer comparação de estudos nomeadamente ter em consideração a espécie, formulação, dose ou os métodos de extração (74). Por esta razão, torna-se mais difícil obter conclusões já que muitos dos resultados de ensaios clínicos realizados são controversos sendo provado em parte que não ocorre diferença significativa na incidência e severidade dos sintomas nas infeções respiratórias quando comparado com o placebo (75). Por outro lado, noutra parte dos estudos, verificou-se que a administração de formulações de *E. purpurea* apresentava efeito benéfico quando iniciado o tratamento em estádios iniciais (75).

Por vezes associa-se equinácia a outras plantas, minerais ou vitaminas de forma a potenciar a ação sobre a constipação ou infeção respiratória alcançando resultados mais benéficos (76,77). Num estudo realizado por Cohen *et al.* em 2004, demonstrou-se um efeito preventivo com a redução da severidade e duração dos sintomas em crianças num estudo randomizado e duplamente cego controlado com placebo onde se utilizou equinácia, própolis e vitamina C (76).

Encontram-se descritas pelo HMPC formulações na forma de extrato seco de raiz ou rizoma, extrato líquido (etanol), chá, tintura ou extrato em pó. De forma a atenuar os primeiros sintomas da constipação, é recomendada a toma de 500 mg de substância derivada de equinácia 2 a 3 vezes por dia ou então 1g de raiz pulverizada em 150 ml de água fervente durante 10 minutos 3 vezes por dia. Nenhum dos

tratamentos deverá ultrapassar os 10 dias. Apesar de nas doses recomendadas não ocorrerem com frequência, os efeitos adversos possíveis são de carácter reversível e transitório e englobam maioritariamente eventos gastrointestinais ou dermatológicos como ocorrência de erupções cutâneas. Não é aconselhada a administração a pessoas com tuberculose, esclerose múltipla, VIH ou outras doenças imunes pelo seu carácter imunoestimulante (76).

### **5.3 *Eucalyptus globulus* Labill.**

A espécie *Eucalyptus globulus* Labill. pertence ao género *Eucalyptus* que inclui mais de 700 espécies e faz parte da família Myrtaceae. Caracteriza-se por ser uma árvore de folha perene de grande dimensão, alcançando alturas entre os 30 e os 55m, originária da Austrália, mas cultivada em larga extensão na zona mediterrânica e regiões subtropicais (78). É conhecido pela população como Eucalipto (79). Ao longo dos anos as populações recorreram a esta planta utilizando-a em cosmética e perfumaria, indústria alimentar e na medicina como anti-séptico ou no tratamento de infeções respiratórias (37,80,81).

O óleo essencial obtido da folha de eucalipto apresenta características que lhe conferem ação terapêutica sobre situações do trato respiratório como a asma, bronquite, tosse e infeções de garganta. Outras aplicações têm sido descritas como exemplo a aplicação tópica em problemas de pele (feridas ou queimaduras), dores musculares, artrite reumatoide e ainda como repelente de insetos (79,81). Tem sido comprovado através de muitos estudos realizados que o óleo essencial desta planta possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (79,81,82).

As folhas desta planta, são tradicionalmente conhecidas pelas suas propriedades terapêuticas já que aquando utilizadas em situações respiratórias como asma, bronquite e DPOC auxiliam no seu tratamento (83). Normalmente são usadas na forma de chá (78). O óleo essencial extraído das folhas de eucalipto apresenta na sua composição alcalóides, flavonóides, sesquiterpenos, taninos, monoterpenos como é o caso limoneno, *p*-cimeno,  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno. Com a classificação de monoterpenos oxigenados evidenciam-se terpinen-4-ol, 1,8-cineol e linalol (80,84). (Fig.5)

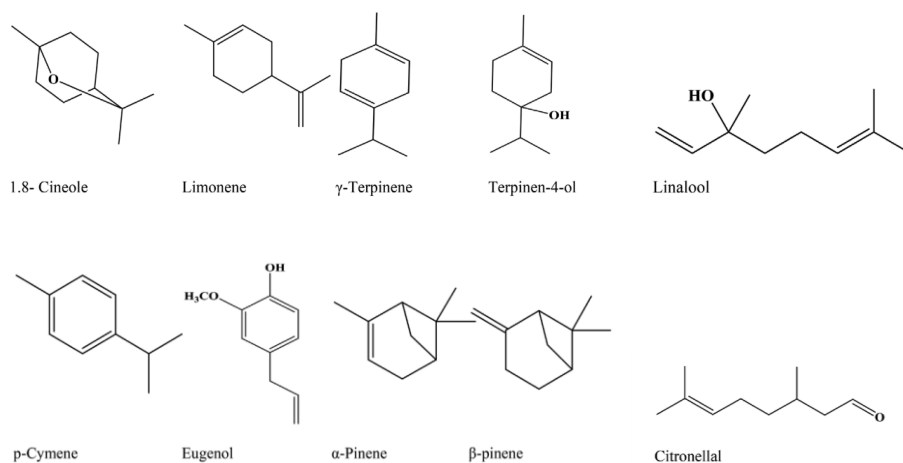


Figura 5 - Estrutura química dos componentes do óleo essencial de Eucalipto. Adaptado de (82).

Um dos principais constituintes do óleo de eucalipto é o 1,8-cineol, conhecido como eucaliptol e responsável por inúmeras atividades terapêuticas (81). Este é o composto maioritário encontrado na espécie *E. globulus*, seguido do *p*-cimeno (82). A concentração encontrada de 1,8-cineol varia de espécie para espécie atingindo concentrações entre 44% e 84%, sendo responsável pela ação antimicrobiana (85–87). Importa ainda referir, que a concentração varia também com a localização geográfica, estação do ano, bem como o grau de maturação da própria folha, estando descrito que folhas mais maduras apresentam maior concentração de 1,8-cineol (88). Também está descrita a sua atividade como agente mucolítico pois tem a particularidade de acelerar o movimento dos cílios do trato respiratório (89). Também lhe são reconhecidas características broncodilatadoras e anti-inflamatórias (89).

Foi investigado por Holger Sudhoff *et al.* o efeito de 1,8-cineol na hipersecreção de muco em culturas de epitélio nasal humano *ex vivo*. Demonstrou-se que o eucaliptol exibe capacidade para diminuir significativamente os níveis e expressão dos genes MUC2 e MUC19 e diminuir a atividade do fator de transcrição NF- $\kappa$ B responsável pela regulação da expressão dos genes MUC. O gene MUC2 está fortemente ligado com o desenvolvimento das doenças respiratórias inflamatórias. O 1,8-cineol atua ainda de forma significativa promovendo uma diminuição da expressão de TNF- $\alpha$ , um dos principais reguladores de rinosinusite. Desta forma, é possível atenuar um sintoma comum à Asma, à DPOC e à rinosinusite – a hipersecreção de muco (90).

Particularizando sobre a atividade antimicrobiana, Valéria Mota *et al.* comparou a ação do óleo de eucalipto com clorhexidina 0,5%, já que este é um dos principais e mais utilizados antissépticos em meio hospitalar. O óleo de eucalipto, demonstrou uma ação inibitória superior à clorhexidina sobre *Staphylococcus aureus* e ação semelhante sobre *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* e *Candida albicans* (91).

Mencionando as propriedades anti-inflamatórias, o 1,8-cineol exibe elevada atividade supressora de citocinas sendo uma ótima opção a longo prazo no tratamento de situações inflamatórias (84). Em outro estudo, foi demonstrado por E. Vigo *et al.* que *E. globulus* possuía a capacidade de reduzir o óxido nítrico em ensaios *in vitro*. Desta maneira, extratos desta planta podem ser utilizados de acordo com as suas propriedades anti-inflamatórias tal como já tem vindo a ocorrer na medicina tradicional (92).

O HMPC define como uso tradicional a indicação terapêutica de alívio da tosse associada à constipação. Também é indicado o uso para alívio de dores musculares localizadas (93,94). Importa referir que apenas a Alemanha autorizou a comercialização de produtos à base de óleo essencial de eucalipto com indicações de uso bem estabelecidas (88).

As preparações podem ser obtidas a partir da fragmentação de folhas secas de eucalipto produzindo um extrato alcoólico – tintura. Já os medicamentos à base desta planta são conseguidos através da fragmentação com posterior preparação de infusão bebível ou em forma de inalações (94). Os métodos de administração mais comuns são: a via oral, o uso tópico e a via inalatória (93). As inalações são úteis na terapêutica de situações de catarro, bem como em outras patologias inflamatórias do trato respiratório, como exemplo a asma (88). A via oral pode ser utilizada por adolescentes com idade superior a 12 anos, adultos e idosos, sendo a posologia recomendada de 100 a 200 mg, 2-5 vezes dia. No caso da formulação na forma de tintura, esta é exclusivamente aconselhada a adultos devido ao seu teor em etanol (93). Mencionando a utilização cutânea, esta pode ser aplicada (algumas gotas, 2-3 vezes dia) na região do peito ou costas e auxiliará na terapêutica dos sintomas comuns da constipação com hipersecreção de muco (88). Relativamente à via inalatória: esta pode ser utilizada por adultos e crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 12 anos, usando 3-8 gotas ou 2-4 em 250 ml de água fervente, respetivamente (93). No caso de os sintomas se prolongarem por mais de uma semana durante a administração

da planta medicinal, aconselha-se consulta médica. Formulações à base de óleo de eucalipto não são recomendadas a crianças com menos de 30 meses (94).

O óleo essencial de eucalipto está contraindicado em situações de hipersensibilidade e em crianças com historial de convulsões. Ter em atenção que o 1,8-cineol pode induzir laringoespasma em crianças com menos de 30 meses. Recomenda-se evitar contacto ocular pois poderá causar irritação (93).

#### **5.4 *Mentha piperita* L.**

A planta *Mentha piperita* L., familiarmente conhecida por hortelã-pimenta pertence ao género *Mentha*, que contabiliza mais de 25 espécies, e à família Lamiaceae (95). Caracteriza-se como uma planta de folha perene, nativa da Europa, mas extensamente cultivada pelo mundo em particular no Norte dos Estados Unidos da América e Canadá (96).

Tradicionalmente, a hortelã-pimenta é reconhecida pelas suas aplicações em perfumaria devido à sua agradável fragrância, culinária e cosmética, encontrando-se presente no quotidiano em formulações como pastas de dentes, colutórios, pastilhas simples ou com ação analgésica devido a apresentar na sua constituição mentol (97).

Tem também importantes usos na área da medicina já que o seu óleo essencial possui importantes propriedades anti-inflamatórias, antiespasmódicas e analgésicas que são úteis no alívio da constipação, tosse, problemas digestivos, sintomas menstruais (como relaxante muscular) e ainda no alívio dor com especial incidência sobre as enxaquecas (95,98). Também está descrita na literatura a atribuição de propriedades antioxidantes e antimicrobianas à hortelã-pimenta (95,99). O óleo essencial pode ser obtido a partir de partes aéreas da planta, folhas secas ou frescas (97).

À semelhança das plantas anteriormente apresentadas, também na hortelã-pimenta os componentes variam consoante a região geográfica, clima, maturação da folha ou processos de extração (96).

Referindo a constituição do óleo essencial de hortelã-pimenta, este apresenta como principais constituintes o mentol, a mentona, a isomentona e o 1,8-cineol. (Fig.6) Em menor quantidade mas ainda assim em concentração significativa é

possível encontrar: acetato de mentilo, limoneno, mentofurano, germacreno,  $\beta$ -cariofileno, hidrato trans-sabineno, e com concentrações inferiores a 1%,  $\alpha$ -pineno, sabineno,  $\beta$ -pineno, 3- octanol,  $\gamma$ -terpineno, linalol, piperitona, e pulejona (96,100,101). Apresenta ainda outros componentes com actividade farmacológica como o ácido cafeico e flavonoides (97).

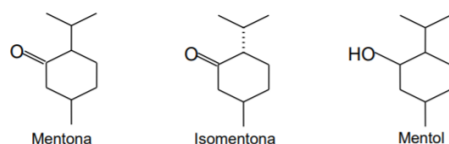


Figura 6 - Constituintes maioritários do óleo essencial de Hortelã-Pimenta. Adaptado de (102)

Desam Nagarjuna Reddy *et al.*, comprovou que o óleo essencial de hortelã-pimenta possui atividade antibacteriana e antifúngica, especialmente contra bactérias gram-positivas e gram-negativas bem como contra fungos e leveduras. Esta ação deve-se à presença de mentol e mentona como constituintes maioritários (98). Kang, Jiamu e a sua equipa de investigadores, comprovou a mesma atividade antibacteriana atribuída à hortelã-pimenta devido à presença elevada de mentol e mentona, aquando avaliou a eficácia antibacteriana do óleo essencial contra os biofilmes produzidos por *S. aureus* (103).

Mohammed Shalayel *et al.*, avaliou a eficácia antimicrobiana de extratos de *Mentha piperita* L. contra 10 microorganismos patogénicos multirresistentes. Demonstrou que extrato de hortelã-pimenta em acetato de etilo apresentava efeitos inibitórios contra *S. pyogenes*, *E. faecalis*, MRSE, MRSA, *E. coli* e *K. pneumonia* (104).

Em 1994, E. A. Laude desenvolveu um estudo onde se propôs a investigar a atividade antitússica de três componentes: mentol, 1,8-cineol e cânfora. Para tal, foi induzido o mecanismo de tosse a um grupo de 13 porquinhos-da-índia, recorrendo a ácido cítrico para o efeito. Após a vaporização dos animais com os 3 constituintes aromáticos, foi comprovado que o mentol apresentava maior eficácia na redução da tosse (105).

Num outro estudo realizado em 2008 por Priti Kenia, 42 crianças entre os 10 e os 11 anos, estimuladas com ácido cítrico para ocorrência de tosse, foram submetidas a inalações com mentol e placebo (óleo de eucalipto). Não foi demonstrada diferença significativa entre os dois grupos (106).

De maneira a verificar o efeito antiespasmódico *in vitro* do óleo de hortelã-pimenta sobre o músculo liso da traqueia de rato, Albertina Sousa e os seus investigadores, induziram contração muscular. Após administração de óleo essencial de hortelã-pimenta, foi demonstrado relaxamento do tecido de músculo da traqueia. Ficou também descrito o envolvimento de óxido nítrico e prostaglandinas, já que estes são fatores relaxantes libertados que promovem o relaxamento do músculo liso das vias respiratórias (107).

As preparações à base desta planta são essencialmente obtidas a partir da pulverização de folhas secas e administradas em forma de chá ou então em forma de tintura para administração oral. Também podem ser encontradas formas farmacêuticas sólidas para serem administradas pela mesma via (108,109).

Referente à posologia e administração, é relevante mencionar que a monografia disponibilizada pela EMA não contempla a indicação terapêutica de alívio de sintomas relacionados com a constipação. Apenas vem estabelecido como uso tradicional da *Mentha piperita* L. para alívio de sintomas relacionados com o trato gastrointestinal, como exemplo flatulência e dispepsia. Não é recomendada a toma a pessoas com sensibilidade à planta ou ao seu constituinte maioritário – o mentol. Devido à sua ação relaxante muscular, a administração deve ser evitada por pessoas com refluxo gastroesofágico já que ocorre relaxamento do esfíncter esofágico inferior (108,109).

## 6 Conclusões

As plantas medicinais são compostas por inúmeros constituintes que apresentam atividade útil em múltiplas patologias. Neste caso particular, a sintomatologia associada a processos respiratórios bem como o tratamento efetivo de algumas doenças pode ser aliviado recorrendo às plantas medicinais abordadas na monografia. Denota-se uma dominância dos efeitos antibacterianos, anti-inflamatórios e antitússicos em todas as plantas medicinais citadas o que comprova a eficácia das mesmas na terapêutica de doenças como a Asma, a bronquite ou a DPOC devido aos processos inflamatórios ocorrentes bem como a hipersecreção de muco.

Assim comprova-se a utilidade das plantas medicinais para a saúde em especial em situações do foro respiratório. Foi notória a dificuldade em encontrar informação recente e específica sobre a temática respiratória, visto grande parte dos ensaios realizados de forma particularizada remontarem aos anos 90. A falta de evidência científica dificulta a aprovação do seu uso bem estabelecido, justificando o HMPC como eficácia plausível devido a evidências referentes ao seu uso tradicional. Estas evidências reportam a 30 anos de utilização das plantas medicinais, incluindo um mínimo de 15 anos na União Europeia. Outra dificuldade encontrada centra-se no facto de falta de evidência devido à heterogeneidade das preparações, quer a nível de forma farmacêutica quer de dosagens, dificultando a comparação de resultados finais, limitando assim a obtenção de resultados reprodutíveis, sólidos e concretos.

Com esta monografia tenta-se desmistificar o uso de algumas plantas medicinais, clarificando informação científica sobre as mesmas, dando a conhecer os seus usos tradicionais que justificam a sua utilização ao longo dos tempos. Importa referir que a falta de estudos de segurança é uma enorme lacuna nesta área, incentivando futuras investigação a explorar esta necessidade de informação.

Espera-se que de futuro a investigação científica na área das Ciências Farmacêuticas aumente, com especial ênfase para as plantas medicinais que apresentam enorme potencial terapêutico que necessita de ser mais explorado.

## Referências Bibliográficas

1. Koeppen B, Stanton B. Berne & Levy Physiology. Vol. 6th. 2008.
2. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology- The mechanisms of Body Function. 13.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill; 2014.
3. Santos AC, Barreto C, Barata F, Froes F, Carvalho I, Pité I, et al. 13º Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias. 2018;
4. Instituto Nacional de Estatística. Causas de morte -2017. Portal do INE. 2019. 53–54 p.
5. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2017. Lisboa: Direção-Geral de Saúde. 2017.
6. Ministério da Saúde. Retrato da Saúde 2018. Lisboa; 2018. 1–11 p.
7. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias. Doenças Respiratórias Desafios e Estratégias. Direção-Geral da Saúde. 2018;
8. Kalaci O, Giangioppo S, Leung G, Radhakrishnan A, Fleischer E, Lyttle B, et al. Complementary and alternative medicine use in children with asthma. *Complement Ther Clin Pract.* 2019;35:272–7.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Vol. 31. 2017. p. 143–78.
10. Direção-Geral da Saúde. Manual de Boas Praticas na Asma. 2008;
11. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):1–12.
12. Manique A, Arrobas AM, Todo-Bom A, Bugalho A, Carvalho A, Barreto C, et al. Boas práticas e orientações estratégicas para o controlo da asma no adulto e na criança. Programa Nac para as Doenças Respir - DGS. 2014;81.
13. Rodrigues C, Santis M de, Arrobas AM. Rinite alérgica e doenças associadas. *Rev Port Pneumol.* 2009;XV:891–8.

14. Laizo A. Doença pulmonar obstrutiva crónica – Uma revisão. Vol. XV, Revista Portuguesa de Pneumologia. 2009. p. 1157–66.
15. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. Rev Port Pneumol. 2013;19(3):96–105.
16. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Ther Adv Respir Dis. 2016;10(2):158–74.
17. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Rev Port Pneumol. 2015;12(2):185–209.
18. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Norma 028/2011 actualização a 10/09/2013. 2011;1(1):1–15.
19. Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias. O Impacto Global da Doença Respiratória. European Respiratory Society. 2017. 1–45 p.
20. George HM. Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade em Idade Pediátrica. Direção Geral da Saúde. 2011;1–4.
21. Sociedade Portuguesa de Pediatria. Pneumonia adquirida na comunidade. Orientações para actuação em Pediatria. Acta Pediátrica Port. 2007;38(2):90–2.
22. Marques MR, Nunes A, Sousa C, Moura F, Gouveia J, Ramos A. Pneumonia adquirida na comunidade numa unidade de cuidados intensivos. Rev Port Pneumol. 2010;16(2):223–35.
23. Society PR. Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes. Rev Port Pneumol. 2015;9(5):435–61.
24. Vilaça, Cecília, Fidalgo C, Leite A, Oliveira N. Pneumonia adquirida na comunidade e pneumo- nia severity index 20 ( PSI -20 ): Estudo retrospectivo dos doentes internados num serviço de Medicina Interna , entre 2007 e 2008. Med Interna (Bucur). 2014;21:53–60.
25. Guiomar R, Conde P, Cristóvão P, Pechirra P, Nunes B. Programa Nacional de

- Vigilância da Gripe: Relatório da Época 2013/2014. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA I, editor. Lisboa; 2015.
26. George F. Introdução ao estudo da gripe. Ministério da Saúde - Direção-Geral da Saúde. 2006;V:1–15.
  27. Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia, Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2017/2018. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2018. 95 p. : il.
  28. Direção-Geral da Saúde. Vacinação contra a gripe. Época 2018/2019 . Norma 018/2018. 2018;1–7.
  29. Direção-Geral da Saúde. Comunicado nº C140\_01\_v1. Vacinação contra a gripe 2017/2018. 2018;
  30. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Pandemia de Gripe. Plano de Contingência Nacional do Sector da Saúde para a Pandemia de Gripe. Lisboa; 2007. 43 p.
  31. George F. História da gripe. Ministério da Saúde - Direção-Geral da Saúde. 2014;1–28.
  32. Miranda J. Infecções virais das vias aéreas superiores. Rev Port Clin Geral. 2005;21:391–9.
  33. World Health Organization. Guidelines for the Appropriate use of Herbal Medicines: 3. Definitions [Internet]. 1998 [citado 21 de Maio de 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2945e/4.html#Jh2945e.4>
  34. Farmacopeia Portuguesa IX. Infarmed. Lisboa; 2009.
  35. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 20/2013, de 14 de Fevereiro. Lisboa: Diário da República n.º 32/2013, Série I, Lisboa: Diário da República n.º 32/2013, I Série; 2013 p. 4389–94.
  36. Ferreira TS, Moreira CZ, Cária NZ, Victoriano G, SILVA Jr WF, Magalhães JC. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. Rev Bras Plantas Med. 2014;16(2):290–8.

37. Vinagre C, Vinagre S, Carrilho E. The use of medicinal plants by the population from the Protected Landscape of “Serra de Montejunto”, Portugal. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2019;15(1):30.
38. Sen S, Chakraborty R. Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: Importance, challenges and future. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(2):234–44.
39. Zahn R, Perry N, Perry E, Mukaetova-Ladinska EB. Use of herbal medicines: Pilot survey of UK users’ views. *Complement Ther Med.* 2019;44:83–90.
40. Che CT, Zhang H. Plant natural products for human health. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2019. p. 830.
41. Bhamra SK, Slater A, Howard C, Heinrich M, Johnson MRD. Health care professionals’ personal and professional views of herbal medicines in the United Kingdom. *Phyther Res.* 2019;ptr.6418.
42. Sarvesh S, Koushik Muthu Raja M, Rajanandh MG, Seenivasan P. Prevalence and pattern of usage of complementary and alternative medicine among south Indian asthma patients in a tertiary care hospital. *Complement Ther Clin Pract.* 2018;30:103–8.
43. Mousa HA-L. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(1):166–74.
44. Rigat M, Vallès J, Iglésias J, Garnatje T. Traditional and alternative natural therapeutic products used in the treatment of respiratory tract infectious diseases in the eastern Catalan Pyrenees (Iberian Peninsula). *J Ethnopharmacol.* 2013;148(2):411–22.
45. Pietruszewska W, Barańska M, Wielgat J. Place of phytotherapy in the treatment of acute infections of upper respiratory tract and upper gastrointestinal tract. *Otolaryngol Pol = Polish Otolaryngol.* 2018;72(4):42–50.
46. Tohidi B, Rahimmalek M, Trindade H. Review on essential oil, extracts composition, molecular and phytochemical properties of *Thymus* species in Iran. Vol. 134, *Industrial Crops and Products. Elsevier*; 2019. p. 89–99.

47. Salehi B, Abu-Darwish MS, Tarawneh AH, Cabral C, Gadetskaya A V., Salgueiro L, et al. *Thymus* spp. plants - Food applications and phytopharmacy properties. Vol. 85, Trends in Food Science and Technology. Elsevier; 2019. p. 287–306.
48. Hesabi Nameghi A, Edalatian O, Bakhshalinejad R. Effects of a blend of thyme, peppermint and eucalyptus essential oils on growth performance, serum lipid and hepatic enzyme indices, immune response and ileal morphology and microflora in broilers. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2019;1–11.
49. Bistgani ZE, Hashemi M, DaCosta M, Craker L, Maggi F, Morshedloo MR. Effect of salinity stress on the physiological characteristics, phenolic compounds and antioxidant activity of *Thymus vulgaris* L. and *Thymus daenensis* Celak. *Ind Crops Prod*. 2019;135:311–20.
50. Nabavi SM, Marchese A, Izadi M, Curti V, Daglia M, Nabavi SF. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. Vol. 173, Food Chemistry. Elsevier; 2015. p. 339–47.
51. Horváth G, Ács K. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: A review. Vol. 30, Flavour and Fragrance Journal. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 331–41.
52. Oliviero M, Romilde I, Beatrice MM, Matteo V, Giovanna N, Consuelo A, et al. Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line. *Chem Biol Interact*. 2016;256:125–33.
53. Boros B, Jakabová S, Dörnyei Á, Horváth G, Pluhár Z, Kilár F, et al. Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography-mass spectrometry in *Thymus* species. *J Chromatogr A*. 2010;1217(51):7972–80.
54. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., herba. 2013;
55. Chizzola R, Michitsch H, Franz C. Antioxidative properties of *Thymus vulgaris* leaves: Comparison of different extracts and essential oil chemotypes. *J Agric Food Chem*. Agosto de 2008;56(16):6897–904.

56. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba. 2013.
57. Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. *In vivo* and *in vitro* investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–7.
58. Seibel J, Wonnemann M, Werz O, Lehner MD. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clin Phytoscience.* 2018;4(1):4.
59. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Thyme herba summary. 2016;
60. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. *Echinacea* species ( *Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(8):929–54.
61. Capek P, Šutovská M, Kocmálová M, Fraňová S, Pawlaczyk I, Gancarz R. Chemical and pharmacological profiles of *Echinacea* complex. *Int J Biol Macromol.* 2015;79:388–91.
62. Caruso TJ, Gwaltney JM. Treatment of the Common Cold with Echinacea: A Structured Review. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):807–10.
63. David S, Cunningham R. Echinacea for the prevention and treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019;44:18–26.
64. Woelkart K, Linde K, Bauer R. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Planta Med.* 2008;74(6):633–7.
65. Šutovská M, Capek P, Kazimierová I, Pappová L, Jošková M, Matulová M, et al. *Echinacea* complex - Chemical view and anti-asthmatic profile. *J Ethnopharmacol.* 4 de Dezembro de 2015;175:163–71.
66. Bruni R, Brighenti V, Caesar LK, Bertelli D, Cech NB, Pellati F. Analytical methods for the study of bioactive compounds from medicinally used

- Echinacea* species. Vol. 160, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Elsevier; 2018. p. 443–77.
67. Aiello N, Carlini A, Scartezzini F, Fusani P, Berto C, Dall'Acqua S. Harvest in different years of growth influences chemical composition of *Echinacea angustifolia* roots. Ind Crops Prod. 15 de Dezembro de 2015;76:1164–8.
  68. Tsai YL, Chiou SY, Chan KC, Sung JM, Lin SD. Caffeic acid derivatives, total phenols, antioxidant and antimutagenic activities of *Echinacea purpurea* flower extracts. LWT - Food Sci Technol. 2012;46(1):169–76.
  69. Zhang Y, Tang T, He H, Wu H, Hu Z. Influence of several postharvest processing methods on polyphenol oxidase activity and cichoric acid content of *Echinacea purpurea* roots. Ind Crops Prod. 2011;34(1):873–81.
  70. Schapowal A. Efficacy and safety of Echinaforce→ in respiratory tract infections. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2013;163(3–4):102–5.
  71. Vimalanathan S, Schoop R, Suter A, Hudson J. Prevention of influenza virus induced bacterial superinfection by standardized *Echinacea purpurea*, via regulation of surface receptor expression in human bronchial epithelial cells. Virus Res. 2 de Abril de 2017;233:51–9.
  72. Percival SS. Use of echinacea in medicine. Biochem Pharmacol. 2000;60(2):155–8.
  73. Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2).
  74. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens. 2014.
  75. Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. Pharmacogn Rev. 2015;9(17):63–72.
  76. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Echinacea angustifolia* DC., radix. Eur Med Agency. 2012;44:1–29.
  77. Fashner J, Ericson K, Werner S, Joseph S, Medicine F. Treatment of the Common Cold in Children and Adults. Am Acad Fam Physicians.

- 2012;86(2):153–9.
78. González-Burgos E, Liaudanskas M, Viškelis J, Žvikas V, Janulis V, Gómez-Serranillos MP. Antioxidant activity, neuroprotective properties and bioactive constituents analysis of varying polarity extracts from *Eucalyptus globulus* leaves. *J Food Drug Anal.* 2018;26(4):1293–302.
  79. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(8):601–11.
  80. Bey-Ould Si Said Z, Haddadi-Guemghar H, Boulekbache-Makhlouf L, Rigou P, Remini H, Adjaoud A, et al. Essential oils composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrodistilled extract of *Eucalyptus globulus* fruits. *Ind Crops Prod.* 2016;89:167–75.
  81. Salari MH, Amine G, Shirazi MH, Hafezi R, Mohammadypour M. Antibacterial effects of *Eucalyptus globulus* leaf extract on pathogenic bacteria isolated from specimens of patients with respiratory tract disorders. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(2):194–6.
  82. Salehi B, Sharifi-Rad J, Quispe C, Llaique H, Villalobos M, Smeriglio A, et al. Insights into *Eucalyptus* genus chemical constituents, biological activities and health-promoting effects. *Trends Food Sci Technol.* 2019;91:609–24.
  83. Juergens UR. Anti-inflammatory properties of the monoterpene 18-cineole: Current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases. Vol. 64, *Drug Research.* © Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 638–46.
  84. Dhakad AK, Pandey V V, Beg S, Rawat JM, Singh A. Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: a review. *J Sci Food Agric.* 2018;98(3):833–48.
  85. Luís Â, Duarte APA, Gominho J, Domingues F, Duarte APA. Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Ind Crops Prod.* 2016;79:274–82.
  86. Ait-Ouazzou A, Lorán S, Bakkali M, Laglaoui A, Rota C, Herrera A, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Thymus*

- algeriensis, *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis* from Morocco. *J Sci Food Agric*. 2011;91(14):2643–51.
87. Vieira M, Bessa LJ, Martins MR, Arantes S, Teixeira APS, Mendes Â, et al. Chemical Composition, Antibacterial, Antibiofilm and Synergistic Properties of Essential Oils from *Eucalyptus globulus* Labill. and Seven Mediterranean Aromatic Plants. *Chem Biodivers*. 2017;14(6):1–12.
  88. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R. T. Baker and / or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. Vol. 44, European Medicines Agency. 2014.
  89. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: A placebo-controlled double-blind trial. *Cough*. 2013;9(1):25.
  90. Sudhoff H, Klenke C, Greiner JFW, Müller J, Brotzmann V, Ebmeyer J, et al. 1,8-Cineol reduces mucus-production in a novel human *ex vivo* model of late rhinosinusitis. *PLoS One*. 2015;10(7):1–12.
  91. De Siqueira Mota V, Turrini RNT, De Brito Poveda V. Antimicrobial activity of *Eucalyptus globulus* oil, xylitol and papain: A pilot study. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2015;49(2):215–9.
  92. Vigo E, Cepeda A, Perez-Fernandez R, Gualillo O. *In-vitro* anti-inflammatory effect of *Eucalyptus globulus* and *Thymus vulgaris*: nitric oxide inhibition in J774A.1 murine macrophages. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(2):257–63.
  93. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. Vol. 44. 2013.
  94. EMA. Comité dos Medicamentos à Base de Plantas (HMPC). Medicamento à base de plantas: resumo destinado ao público. Folha de eucalipto. 2013.
  95. de Sousa Barros A, de Morais SM, Ferreira PAT, Vieira ÍGP, Craveiro AA, dos Santos Fontenelle RO, et al. Chemical composition and functional properties of essential oils from *Mentha* species. *Ind Crops Prod*. 2015;76:557–64.
  96. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). Vol. 20, *Phytotherapy*

- Research. John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 619–33.
97. Singh R, Shushni MAM, Belkheir A. Antibacterial and antioxidant activities of *Mentha piperita* L. Arab J Chem. 2015;8(3):322–8.
  98. Desam NR, Al-Rajab AJ, Sharma M, Mylabathula MM, Gowkanapalli RR, Albratty M. Chemical constituents, *in vitro* antibacterial and antifungal activity of *Mentha×Piperita* L. (peppermint) essential oils. Journal of King Saud University - Science. 2017;
  99. Rajkumar V, Gunasekaran C, Christy IK, Dharmaraj J, Chinnaraj P, Paul CA. Toxicity, antifeedant and biochemical efficacy of *Mentha piperita* L. essential oil and their major constituents against stored grain pest. Pestic Biochem Physiol. 2019;156:138–44.
  100. Wu Z, Tan B, Liu Y, Dunn J, Martorell Guerola P, Tortajada M, et al. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native Spearmint and Scotch Spearmint. Molecules. 2019;24(15):2825.
  101. Grigoleit H-G, Grigoleit P. Pharmacology and preclinical pharmacokinetics of peppermint oil. Phytomedicine. 2005;12(8):612–6.
  102. Silva RLC da. Desenvolvimento de Comprimidos Flutuantes de Liberação Modificada Contendo um Parasiticida. 2014.
  103. Kang J, Jin W, Wang J, Sun Y, Wu X, Liu L. Antibacterial and anti-biofilm activities of peppermint essential oil against *Staphylococcus aureus*. LWT. 2019;101:639–45.
  104. Shalayel MHF, Asaad AM, Qureshi MA, Elhussein AB. Anti-bacterial activity of peppermint (*Mentha piperita*) extracts against some emerging multi-drug resistant human bacterial pathogens. J Herb Med. 2017;7:27–30.
  105. Laude EA, Morice AH, Grattan TJ. The antitussive effects of menthol, camphor and cineole in conscious guinea-pigs. Pulm Pharmacol. 1994;7(3):179–84.
  106. Kenia P, Houghton T, Beardsmore C. Does inhaling menthol affect nasal patency or cough? Pediatr Pulmonol. 2008;43(6):532–7.

107. de Sousa AAS, Soares PMG, de Almeida ANS, Maia AR, de Souza EP, Assreuy AMS. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. *J Ethnopharmacol.* 2010;130(2):433–6.
108. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. Eur Med Agency. 2017;44(February):1–7.
109. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products(HMPC). Assessment Report on *Mentha x piperita* L., Folium. 2008.
110. CUF. Gripe ou constipação? Distinga através dos sintomas [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/sites/saudecuf/files/inline-files/gripe-constipacao-diferencas-sintomas-cuf.pdf>
111. Apifarma. Programa Tratar de Mim. Gripe e Constipação [Internet]. 2016. Disponível em: [https://www.apifarma.pt/tratardemim/matinf/Documents/Folheto\\_GRIPE\\_v09032016.pdf](https://www.apifarma.pt/tratardemim/matinf/Documents/Folheto_GRIPE_v09032016.pdf)

## Anexos

### Anexo 1 - Principais diferenças entre Gripe e Constipação (110) (111)

Sintomas	Gripe	Constipação
Tosse	Ligeira a moderada. Normalmente seca.	Frequente. Por vezes torna-se tosse produtiva
Corrimento nasal	Intenso	Moderado
Febre	Alta durante 3-4 dias	Raramente. Quando surge toma valores baixos
Mal-estar	Frequente. De início súbito	Ocorre de forma gradual
Dor Muscular	Muito frequente	Raramente
Dor de cabeça	Forte	Pouco frequente
Obstrução nasal	Pouco frequente	Frequente
Espirros	Pouco frequente	Frequente
Dor de garganta	Pouco frequente	Frequente
Perda de Appetite	Frequente	Raramente