



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sofia Novais Meireles

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades Terapêuticas de Óleos Essenciais nas Afeções Respiratórias” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria Ivone Fernandes Barroso Borges Rebelo, de Mário António Coelho Patrício e do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Ana Sofia Novais Meireles

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Potencialidades Terapêuticas de Óleos Essenciais nas Afeções Respiratórias" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Maria Ivone Fernandes Barroso Borges Rebelo, de Mário António Coelho Patrício e do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

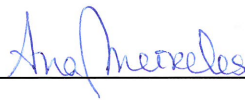
1 2  9 0

UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Eu, Ana Sofia Novais Meireles, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014194251, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades Terapêuticas de Óleos Essenciais nas Afeções Respiratórias” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 06 de setembro de 2019.



(Ana Sofia Novais Meireles)

AGRADECIMENTOS

Findo um capítulo tão importante da minha vida, é hora de prestar um sincero agradecimento a todos os que embarcaram comigo nesta fantástica viagem.

À minha família – pais, irmão e avó – por serem o meu pilar em todas as fases e tudo fazerem pelo meu bem-estar, sucesso e felicidade. Nunca vos conseguirei agradecer o suficiente por tudo o que fazem e representam para mim.

Ao Nelson, por ser tantas vezes a voz da razão e acreditar mais em mim do que eu própria. Obrigada pela força e companheirismo.

Aos amigos, pelos incríveis momentos vividos e memórias criadas. Por compreenderem as ausências quando outros deveres falavam mais alto e me darem sempre força para lutar contra as adversidades e ir atrás dos meus sonhos.

Ao meu orientador, Professor Doutor António Paranhos, pelos conhecimentos transmitidos e por todo o tempo despendido, tanto durante o ano letivo em que tive a oportunidade de o acompanhar através da realização de um estágio extracurricular, como no auxílio, leitura e correção da Monografia.

À Dra. Ivone e ao Mário, meus orientadores de estágio, por toda a disponibilidade e confiança depositada. Enriqueceram, indubitavelmente, o meu percurso e a minha formação profissional.

Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra (NEF/AAC) por me ter feito crescer tanto ao longo de três anos de trabalho intenso, mas deveras compensador. Por ser uma estrutura que se rege pela defesa intransigente dos superiores interesses estudantis e à qual os seus dirigentes se dedicam incondicionalmente, cientes de que o seu trabalho e dedicação beneficiarão as centenas de estudantes por si representados. Que os laços de amizade criados perdurem e esta casa nunca pare de me encher de orgulho.

A Coimbra – a eterna cidade dos estudantes – por ter sido a minha segunda casa e o melhor cenário possível para uma vivência em pleno da vida académica. Por saber acolher tão bem aqueles que chegam repletos de sonhos e deixar a saudade tão vincada nos que partem.

The greater our knowledge increases the more our ignorance unfolds.

- John F. Kennedy

ÍNDICE

PARTE I | RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Acrónimos	8
1. Introdução	9
2. Forças.....	10
2.1. Aprendizagem por fases.....	10
2.2. Acompanhamento contínuo	11
2.3. Perfil dos utentes.....	11
2.4. Produtos de Uso Veterinário	11
2.5. Produtos para o tratamento da Infertilidade	12
2.6. Educação e Promoção para a Saúde	12
3. Fraquezas.....	13
3.1. Preparação de medicamentos manipulados	13
3.2. Gestão de <i>stocks</i>	13
4. Oportunidades.....	14
4.1. Complemento ao MICEF	14
4.2. Número de estagiários.....	15
4.3. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	15
4.4. Serviço de Consultoria	15
4.5. Preparação Individualizada da Medicação	16
4.6. Interação com outras classes profissionais.....	16
5. Ameaças.....	17
5.1. Dermocosmética.....	17
5.2. Falta de contacto prévio com nomes comerciais	17
5.3. Enquadramento político e económico	18
6. Casos Práticos	18
7. Conclusão.....	19
8. Referências Bibliográficas	20
9. Anexos	22
9.1. Contraceção Oral de Emergência.....	22
9.2. Infecção fúngica vaginal	23
9.3. Conjuntivite alérgica.....	23
9.4. Constipação.....	24
9.5. Erro de prescrição médica.....	24

PARTE II | RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Siglas e Acrónimos	27
1. Introdução	28
2. Forças.....	28

2.1.	Equipa multidisciplinar	29
2.2.	Formação contínua	29
2.3.	Dinamização de projetos (espectroscopia RAMAN).....	29
2.4.	Elaboração de Procedimentos Operacionais Normalizados	30
2.5.	Autonomia e flexibilidade.....	30
2.6.	Filosofia <i>Kaizen</i>	30
3.	Fraquezas.....	31
3.1.	Adequação/planeamento do estágio	31
3.2.	Duração do estágio.....	31
3.3.	Pouca rotatividade dentro do departamento	32
4.	Oportunidades.....	32
4.1.	Aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF	32
4.2.	Auditorias externas	32
5.	Ameaças.....	33
5.1.	Acesso limitado a equipamentos durante o MICF.....	33
6.	Conclusão.....	33
7.	Referências Bibliográficas	35

PARTE III | MONOGRAFIA: POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS DOS ÓLEOS ESSENCIAIS NAS AFEÇÕES RESPIRATÓRIAS

Resumo.....	37
Abstract.....	38
Lista de Siglas e Acrónimos	39
1. Introdução	40
2. Características dos Óleos Essenciais.....	41
3. Potencialidades terapêuticas dos óleos essenciais a nível respiratório	43
3.1. Atividade antimicrobiana	43
3.2. Atividade antiespasmódica	49
3.3. Atividades anti-inflamatória e imunomoduladora	49
3.4. Atividade antiviral.....	51
4. Composição química dos óleos essenciais Versus. atividade(s) terapêutica(s).....	54
5. Toxicidade dos Óleos Essenciais.....	59
6. Desafios/limitações da utilização de óleos essenciais e perspetivas futuras ..	61
7. Conclusão.....	63
8. Referências Bibliográficas	65

Parte I

Relatório de Estágio – Farmácia Monte Formoso

Sob orientação da Dra. Maria Ivone Fernandes Barroso Borges Rebelo



LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

COE	Contraceção Oral de Emergência
DCI	Denominação Comum Internacional
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FGP	Formulário Galénico Português
FMF	Farmácia Monte Formoso
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PSBE	Produtos de Saúde e Bem-Estar
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) procura conferir aos estudantes uma formação pluridisciplinar, focada na área do medicamento e das ciências da saúde, mas que abranja outras áreas do conhecimento essenciais para a construção sólida de profissionais de saúde críticos, responsáveis, instruídos e capazes.

Este processo de formação culmina no contacto com o mercado de trabalho, através da realização de estágio(s) curricular(es), sendo a área de Farmácia Comunitária (FC) basilar. A FC acolhe uma grande parte dos recém-formados do MICF, correspondendo à vertente que alberga um maior número de profissionais desta área.

Assim, este curso inclui um estágio curricular obrigatório em FC, realizado no segundo semestre no quinto ano, que visa preparar os estudantes para o mercado de trabalho, dotando-os de competências pessoais, profissionais e relacionais que se revelam essenciais para o bom desempenho da profissão farmacêutica. É nesta fase que os alunos colocam em prática os conhecimentos adquiridos de modo concertado e percebem, verdadeiramente, o impacto da intervenção farmacêutica na sociedade.

Este relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e retrata a minha experiência na Farmácia Monte Formoso, em Coimbra. Uma vez que o farmacêutico assume um papel de extrema importância na educação e promoção para a saúde, enquanto profissional de saúde inserido numa rede de cuidados que funciona, muitas vezes, como o local de primeiro contacto com os doentes, este documento possui também alguns exemplos práticos de ocasiões em que pude prestar aconselhamento aos utentes da farmácia supramencionada.

Tabela I – Quadro-resumo dos pontos descritos na análise SWOT.

Forças	Fraquezas
Aprendizagem por fases Acompanhamento contínuo Perfil dos utentes Produtos de Uso Veterinário Produtos para o tratamento da Infertilidade Educação e Promoção para a Saúde	Preparação de Medicamentos Manipulados Gestão de stocks
Oportunidades	Ameaças
Complemento ao MICF Número de estagiários Parafarmácias Serviço de Consultoria Preparação Individualizada da Medicação (PIM) Interação com outros profissionais de saúde	Dermocosmética Falta de contacto prévio com nomes comerciais Enquadramento político e económico

2. FORÇAS

Foram vários os aspetos que contribuíram positivamente para o enriquecimento da minha experiência durante o estágio em FC, dos quais destaco os que se seguem.

2.1. Aprendizagem por fases

Embora a Faculdade nos muna de diversos conhecimentos de grande utilidade para o exercício da profissão, o primeiro contacto com o mercado de trabalho nem sempre é simples e deve ser realizado de forma gradual, para que possam ser adquiridas e devidamente consolidadas novas competências essenciais.

Inicialmente aprendi a desempenhar as principais tarefas de *backoffice*, isto é, trabalho de retaguarda, que passou pela receção de encomendas, arrumação dos medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica e produtos de saúde e bem-estar, entre outras. Dada a altura de realização do estágio, acompanhei diversos processos burocráticos que têm de ser efetuados no final e começo de cada ano civil para cumprimento de todas as obrigações legais inerentes às Farmácias. Procedi também à conferência do receituário, tendo esta atividade sido precedida de uma explicação acerca dos principais subsistemas de saúde e dos organismos de participação existentes.

Este trabalho inicial possibilitou, assim que iniciei o atendimento ao balcão, um elevado conhecimento do espaço e metodologias de trabalho utilizadas, facilitando e enriquecendo o ato de dispensa por diminuição do tempo necessário para a procura de medicamentos e/ou outros produtos e maximizando o tempo para a comunicação com os utentes.

2.2. Acompanhamento contínuo

A equipa da FMF, constituída por quatro Farmacêuticos e uma Técnica Auxiliar de Farmácia, revelou-se competente, qualificada e com elevado sentido de responsabilidade. Estando familiarizados com a receção de estagiários, mostraram-se totalmente disponíveis para auxiliar na minha integração e evolução, tendo sido notória a compreensão demonstrada face às dúvidas expostas e falhas cometidas, bem como o empenho em me proporcionar a experiência mais proveitosa possível.

2.3. Perfil dos utentes

Outro fator que enriqueceu, indubitavelmente, o meu estágio curricular em FC, foi o perfil dos utentes. Para além da notória quantidade de utentes do sexo masculino, que não é habitual noutras regiões do país e até na própria cidade de Coimbra, pude perceber uma afluência bastante díspar no que diz respeito a fatores sociais, económicos e culturais, dada a localização da farmácia. Isto permitiu-me aprender a lidar com diferentes situações impostas pelos diversos tipos de utente, adaptando o atendimento aos mesmos.

O facto de grande parte das pessoas que frequentam a FMF serem utentes habituais, permite maior rastreabilidade quanto aos medicamentos e outros produtos utilizados, bem como sobre a sua história clínica, o que possibilitou um melhor acompanhamento e um aconselhamento mais seguro e personalizado.

2.4. Produtos de Uso Veterinário

A FMF apresenta um volume de vendas de produtos de uso veterinário muito superior à média nacional e relativamente elevado face à região (Coimbra), segundo um relatório de acompanhamento efetuado pela hmR – Health Market Research e retirado da plataforma Pharmacy Watch, uma ferramenta de gestão de farmácias comunitárias. A hmR dedica-se à consultoria e elaboração de estudos de mercado na área da saúde, tanto quantitativos como

qualitativos, tendo estes dados sido obtidos através da plataforma ANFOnline. Assim, apesar da dificuldade sentida inicialmente no seu aconselhamento face à elevada quantidade de produtos, esta foi uma oportunidade de aprendizagem enorme no que diz respeito a esta área. Por forma a simplificar o processo de aprendizagem, foi-me solicitado a realização de um pequeno trabalho no qual resumisse as características de todos os antiparasitários internos e externos (para cão e gato), destacando as suas principais características, diferenças mais relevantes, vantagens relativamente aos restantes e oportunidades de *cross-selling*.

Ainda no âmbito da venda destes produtos, a farmácia dispõe de um serviço personalizado que consiste na criação de fichas com o planeamento da terapêutica individual para cada animal, assumindo a farmácia o compromisso de enviar, atempadamente, uma mensagem personalizada para os utentes a informar da aproximação da data adequada para administração dos antiparasitários ao seu animal de estimação. A criação deste serviço refletiu-se numa maior fidelização dos utentes à farmácia no que diz respeito à aquisição regular deste tipo de produtos.

2.5. Produtos para o tratamento da Infertilidade

Devido à proximidade da FMF a uma clínica especialista em Medicina Reprodutiva, pude contactar com inúmeros medicamentos utilizados nos tratamentos de infertilidade, através da estimulação ovárica, por exemplo. Estes produtos, devido ao elevado custo associado, nem sempre estão disponíveis em *stock* e não são dispensados com frequência em grande parte das farmácias. Para além deste fator ter possibilitado a familiarização com este tipo de medicamentos, tive também a oportunidade de interagir com inúmeros utentes de outras nacionalidades que se dirigiam à referida clínica para efetuarem tratamentos e, posteriormente, à FMF para adquirir os medicamentos de que necessitavam.

2.6. Educação e Promoção para a Saúde

A FMF é um excelente exemplo de farmácia que procura desenvolver iniciativas de educação e promoção para a saúde para a comunidade. Para além da envolvimento constante em rastreios e ações de formação, inclusive em escolas, durante o meu período de estágio colaborámos com o Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra (NEF/AAC) no seu III Simpósio Científico-Desportiva NEF/AAC, conduzindo um painel subordinado ao papel do farmacêutico na alimentação e suplementação desportiva.

A minha participação nesta atividade permitiu-me a aquisição de conhecimentos nesta área pouco explorada ao longo do plano curricular e preparou-me para um melhor aconselhamento nesse âmbito.

3. FRAQUEZAS

Apesar de considerar este estágio uma experiência extremamente profícua, reconheço que a experiência apresentou alguns pontos menos positivos, muitas vezes reflexo de fatores económicos e até pessoais.

3.1. Preparação de medicamentos manipulados

Durante o meu período de estágio na FMF apenas tive a oportunidade de preparar três medicamentos manipulados distintos: várias pomadas de vaselina com enxofre a 8% (para a escabiose), um creme resultante da mistura de butirato de hidrocortisona 1mg/g com um hidratante (para o eczema) e uma pomada de ácido fusídico com ácido salicílico a 10% (para a acne).^[1]

Foi sempre consultado o Formulário Galénico Português (FGP) previamente à preparação dos medicamentos manipulados prescritos e elaborada a respetiva Ficha de Preparação, onde estava descrito o procedimento laboratorial, os cálculos do preço de venda segundo as fórmulas em vigor, a verificação das características organoléticas, entre outras informações. Os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica foram indispensáveis para o bom desempenho de todo o processo.

Apesar destas preparações me terem permitido aplicar alguns conceitos de unidades curriculares como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, pela baixa frequência das mesmas, assim como pelas limitações do próprio laboratório da farmácia para a preparação de determinadas formas farmacêuticas, considero que se tratou de um ponto menos positivo da minha experiência.

3.2. Gestão de stocks

Uma gestão de *stocks* adequada à realidade de cada farmácia é essencial para a imediata satisfação das necessidades dos utentes. Apesar de ser indispensável ajustar o *stock* da farmácia ao espaço disponível e possibilidades económicas, a não satisfação imediata das necessidades

dos utentes pode conduzir à diminuição da sua fidelização pelos constrangimentos associados a uma nova deslocação ao estabelecimento, por exemplo.

Destaco a gestão de *stocks* não completamente eficaz que presenciei ao longo do estágio como uma fraqueza pelo tempo despendido na reserva, encomenda e entrega frequente de medicamentos e outros produtos em falta, que poderia ser canalizado para a realização de outras tarefas, nomeadamente para a realização de um maior número de atendimentos.

4. OPORTUNIDADES

A realização deste estágio criou algumas oportunidades associadas, em grande parte, às próprias particularidades da Farmácia Monte Formoso.

4.1. Complemento ao MICF

Uma vez que o conhecimento científico está em constante crescimento e evolução, seria irrealista esperar que este curso, com uma componente extremamente científica, preparasse os seus alunos em pleno para as exigências do mercado de trabalho.

O MICF dota-nos dos conhecimentos mais importantes da área farmacêutica, mas acima de tudo prepara-nos para que saibamos como e onde pesquisar para a obtenção de informação fidedigna, desenvolve a nossa capacidade de reflexão e aguça o nosso espírito crítico. Estas competências possibilitam que cada um de nós possa, posteriormente, continuar a construir uma rede de conhecimento adaptada às exigências profissionais inerentes às diferentes funções que possamos vir a desempenhar, dado o leque alargado de saídas profissionais.

O estágio curricular em FC permitiu-me aprimorar os conhecimentos adquiridos ao longo de nove semestres e aplicá-los. Para além disso, a necessidade de formação contínua contribui muito positivamente para a aquisição e consolidação de conhecimentos. Durante o meu estágio, tive oportunidade de frequentar diversas formações, nomeadamente, no âmbito de temáticas como Obstipação, Suplementação, Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

É de destacar a componente da comunicação e interação social, que é amplamente desenvolvida no decorrer do estágio. Nesse sentido, frequentei também uma formação com a duração de um dia alusiva à linguagem corporal, tipos de personalidade e *script* de atendimento.

4.2. Número de estagiários

Um dos motivos que despertou o meu interesse pela Farmácia Monte Formoso foi o facto de existir apenas uma vaga para estágio. Embora a realização de um estágio curricular com mais colegas possa ser proveitosa nalguns aspetos, a presença de apenas um estudante possibilita uma maior atenção da equipa para com o mesmo e implica uma maior carga de trabalho, possibilitando um maior treino e aperfeiçoamento no desempenho das diversas funções.

4.3. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Embora os inúmeros locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), nomeadamente as parafarmácias, sejam vistos como uma ameaça ao nível da competitividade com as farmácias comunitárias na venda de MNSRM e Produtos de Saúde e Bem-Estar (PSBE), contribuindo de modo acentuado para a diminuição do volume de vendas das mesmas, acredito que a existência destes estabelecimentos é também uma grande oportunidade para que as farmácias se possam destacar através do aconselhamento farmacêutico, acompanhamento farmacoterapêutico e prestação de outro tipo de serviços farmacêuticos à comunidade. Um atendimento qualificado é a chave diferenciadora dos serviços prestados pelos locais em causa, cabendo ao farmacêutico demarcar cada vez mais essa diferenciação junto da comunidade e conquistar a confiança e preferência da população.

4.4. Serviço de Consultoria

A existência de um serviço de consultoria foi também um dos pontos que considerei extremamente positivos para o enriquecimento da minha experiência. Uma farmácia otimizada oferece melhores condições de trabalho aos seus colaboradores e permite a realização de tarefas de modo mais eficiente, permitindo a poupança de tempo e contenção de custos. A organização patente na Farmácia Monte Formoso é o reflexo da existência desta ajuda externa especializada que implementou também a ocorrência de reuniões de equipa diárias para discussão de situações e procura de soluções conjuntas para a resolução de problemas.

O Diretor Técnico da FMF, Dr. Gilberto Gaio, reúne também mensalmente com os colaboradores, de modo individual, para fazer um balanço do trabalho realizado por cada um e ouvir as suas preocupações laborais.

Este serviço permitiu demonstrar a minha versatilidade, através da criação de um quadro de tarefas dos colaboradores que, segundo um esquema de cores próprio, possibilitou simplificar a garantia de realização das mesmas nos períodos adequados e diminuir a probabilidade de esquecimentos.

4.5. Preparação Individualizada da Medicação

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) corresponde a um serviço farmacêutico que foi legalmente introduzido nas farmácias após a publicação em Diário da República da Portaria n.º 97/2018, que define os serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar dos utentes que podem ser prestados nas farmácias comunitárias. A Portaria anterior, neste âmbito, datava de 2007 e a sua reformulação justificou-se pela evolução do setor, tendo surgido a necessidade de englobar novos serviços de promoção da saúde.^[2]

A Farmácia Monte Formoso tem bastante experiência na PIM, uma vez que realiza mais de três mil preparações por ano. Este valor justifica-se pela colaboração com dois lares e uma Unidade de Cuidados Continuados, situados em Coimbra, a que acresce alguns utentes mais idosos que, por incapacidade de fazer uma correta gestão da sua medicação, optaram por beneficiar deste serviço farmacêutico que lhes confere maior segurança e comodidade.

A PIM revelou-se uma oportunidade durante o meu estágio, sobretudo numa fase mais inicial, uma vez que, por um lado, me permitiu desenvolver o sentido crítico face às diversas tabelas terapêuticas instituídas aos doentes pelo médico e, por outro lado, uma maior familiarização e associação entre os nomes comerciais/marcas e os respetivos princípios ativos. Foi ainda uma oportunidade de interação com outros profissionais de saúde, nomeadamente, os enfermeiros que exercem nessas Instituições e com os quais contactávamos diariamente por via telefónica para esclarecimento de dúvidas de ambas as partes.

Caso venha a exercer futuramente em FC e tenha a necessidade de realizar a PIM, esta experiência facilitará, sem dúvida, esse processo, uma vez que fiquei familiarizada com metodologias de trabalho e com as todas condições necessárias para tal.^[3]

4.6. Interação com outras classes profissionais

Uma vez que a FMF dispõe de diversos serviços como consultas de Nutrição Clínica, Nutrição Desportiva e Podologia, a interação com outros profissionais tornou-se constante.

Para além do evidente valor que estes serviços aportam às farmácias, demarcando-as ainda mais como espaços de saúde de proximidade à população, este contacto regular permite a troca de ideias em várias vertentes e possibilita a aquisição de conhecimentos distintos, mas que podem revelar-se úteis e complementares.

Outro exemplo de interação com outros profissionais foi o contacto regular com os enfermeiros que exercem a sua atividade na Unidade de Cuidados Continuados e nos lares para os quais a FMF procede à PIM, tal como supramencionado.

5. AMEAÇAS

Durante a realização deste estágio deparei-me com algumas situações desfavoráveis à minha experiência e que poderiam ter tido outro *outcome* numa realidade distinta.

5.1. Dermocosmética

A pouca diversidade de produtos de dermocosmética é um ponto negativo da minha experiência que pretendo destacar. Apesar de, em primeira instância, ter permitido um conhecimento mais aprofundado dos produtos disponíveis e facilitado o ato de aconselhamento, a longo prazo poderá constituir uma ameaça por ter adquirido um conhecimento mais limitado nesta vertente.

5.2. Falta de contacto prévio com nomes comerciais

Embora tenha sido instituída a prescrição de medicamentos por substância ativa, isto é, por Denominação Comum Internacional (DCI), segundo a Lei n.º 11/2012 regulamentada pela Portaria n.º 137-A/2012, foi visível durante a realização deste estágio que os nomes comerciais continuam a assumir uma grande importância no dia-a-dia da farmácia.^[4]

Apesar de ter contactado bastante com a maioria dos medicamentos de que a farmácia dispunha durante a receção de encomendas e arrumação das mesmas, houve alguma dificuldade, assim que comecei a realizar atendimentos, em associar as substâncias ativas com os respetivos nomes comerciais, às quais os utentes se referiam com regularidade. No entanto, apesar de não ter existido um bom contacto com essas designações previamente à realização do estágio, julgo que as dificuldades sentidas foram facilmente ultrapassadas através do recurso

ao sistema informático Sifarma 2000®, do trabalho de pesquisa que fui sentindo necessidade de efetuar e de toda a ajuda disponibilizada pelos colegas de equipa.

5.3. Enquadramento político e económico

Existe, muitas vezes, uma grande dificuldade na reposição de *stocks* de medicamentos de forma a satisfazer as necessidades dos utentes, situação que vivenciei inúmeras vezes apenas no período de quatro meses em que estive na FMF. Esta situação deve-se a diversos fatores económicos e políticos/regulamentares e constitui, por vezes, uma ameaça à saúde dos doentes quando não existem alternativas terapêuticas disponíveis no mercado. Isto tem também um impacto negativo para as farmácias, uma vez que nem sempre os utentes são capazes de compreender a ausência de responsabilidade por parte da farmácia nesta matéria e geram-se conflitos.

As carências económicas de alguns utentes representam também uma fonte de preocupação, uma vez que nem sempre são adquiridos os medicamentos necessários devido a essas dificuldades e, também, constituem uma ameaça para o bom funcionamento das farmácias, na medida em que resultam frequentemente na concessão de crédito, conforme pude verificar durante o estágio.

6. Casos Práticos

A FC assume um papel extremamente importante pela acessibilidade e relação de proximidade com a população que proporciona. Assim, é um local privilegiado para a prestação de aconselhamento personalizado e, muitas vezes, para o acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de aplicar os conhecimentos adquiridos no âmbito de unidades curriculares mais relacionadas com esta área, nomeadamente, Farmacologia (Geral, I e II), Farmacoterapia, Farmácia Clínica e Indicação Farmacêutica. Esses conhecimentos revelaram-se essenciais para um melhor aconselhamento tanto na dispensa de MSRM como de MNSRM e PSBE.

Poderão ser consultadas nos anexos deste relatório algumas situações reais com que contactei e às quais necessitei de dar resposta, nomeadamente ao nível da Contraceção Oral de Emergência, da conjuntivite alérgica, das infeções fúngicas vaginais e da constipação.

7. Conclusão

A realização deste estágio foi, indubitavelmente, um complemento extraordinário à formação adquirida ao longo do curso. Estou ciente dos conhecimentos obtidos, em grande parte por necessidade de procura e estudo para poder dar resposta às situações com as quais ia sendo confrontada, e ganhei também consciência da complexidade inerente à profissão farmacêutica e ao bom funcionamento de uma farmácia comunitária.

Não posso deixar de referir o facto de este estágio ter superado as minhas expetativas, por me ter dado a perceção do quanto podemos impactar o dia-a-dia dos utentes, prestando-lhes um serviço diferenciado que muitas vezes possibilita a melhoria da sua qualidade de vida.

Espero que esta análise *SWOT* possa ser alvo de uma análise cuidada para, de algum modo, contribuir para a adequação da qualidade e exigência dos estágios curriculares àquilo que são as expetativas dos estudantes e para a melhoria da construção dos futuros profissionais formados nesta grande escola que é a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

8. Referências Bibliográficas

- [1] TAVARES, Paula Chiote; Associação Nacional das Farmácias - **Formulário Galénico Português**. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa, 2008. 2 vol. ISBN 978-989-8003-13-3.
- [2] Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República, Iª série, n.º 69 (2018). P.1556–7.
- [3] Ordem dos Farmacêuticos, Norma Geral n.º 30-NGE-00-010-02, de 28 de junho de 2018 - **Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
- [4] Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República, Iª série, n.º 92 (2012). P. 2-7.
- [5] Resumo das Características do Medicamento. INFARMED. Lisboa: 17/09/2014.
[28/05/2019] Novynette® 150 µg desogestrel/20 µg etinilestradiol, comprimidos revestidos por película. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33185&tipo_doc=rcm
- [6] Ordem dos Farmacêuticos, Norma OF.C-N014-00, de 22 de dezembro de 2015 - **Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência**, Boas Práticas de Farmácia Comunitária. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/servicos/qualidade/referenciais-daqualidade/farmacia-comunitaria/>
- [7] Associação Nacional das Farmácias, Fluxograma de Indicação Farmacêutica, de 1 de outubro de 2018 – **Candidíase Vaginal**. Disponível em <https://www.anfonline.pt/>
- [8] Resumo das Características do Medicamento. INFARMED. Lisboa: 02/04/2018.
[28/05/2019] Candiset® 10 mg/g, creme vaginal. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=627702&tipo_doc=rcm
- [9] Associação Nacional das Farmácias, Fluxograma de Indicação Farmacêutica, de 1 de outubro de 2018 – **Conjuntivite Alérgica**. Disponível em <https://www.anfonline.pt/>
- [10] Resumo das Características do Medicamento. INFARMED. Lisboa: 16/06/2018.
[28/05/2019] ALLERGODIL® 0,5 mg/ml, colírio. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9556&tipo_doc=rcm
- [11] Resumo das Características do Medicamento. INFARMED. Lisboa: 30/06/2014.
[28/05/2019] Strepfen® Laranja sem açúcar 8,75 mg, pastilhas. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53219&tipo_doc=rcm

[12] Resumo das Características do Medicamento. INFARMED. Lisboa: 02/02/2017.
[28/05/2019] Acetilcisteína 600 mg, comprimidos efervescentes. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=611903&tipo_doc=rcm

[13] Associação Nacional das Farmácias, Fluxograma de Indicação Farmacêutica, de 1 de outubro de 2018 – **Constipação**. Disponível em <https://www.anfonline.pt/>

[14] Direção Geral da Saúde, Norma n.º 001/2011, de 7 de janeiro de 2011 - **Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: Metformina**. Disponível em <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direccao-geral-da-saude-n-0012011-de-07012011.aspx>

9. Anexos

Tal como supramencionado, encontram-se descritos, de seguida, alguns casos práticos com os quais me deparei durante a realização do estágio e aos quais procurei, do modo mais completo e correto possível, dar resposta.

9.1. Contraceção Oral de Emergência

Uma mulher, com idade compreendida entre os vinte e os trinta anos, dirigiu-se à farmácia para solicitar a venda de Contraceção Oral de Emergência (COE). Por forma a salvaguardar a privacidade da senhora e permitir uma conversa mais tranquila, foi oferecida a possibilidade de atendimento num gabinete, mas por vontade da própria e dada a inexistência de mais utentes na farmácia naquela altura o atendimento prosseguiu ao balcão.

Apesar da utilização de um método contraceutivo de barreira - o preservativo masculino - o pedido foi motivado pelo rompimento do mesmo.

Com o decorrer da conversa, a utente indicou que toma há alguns anos a pílula combinada Novynette[®], que contém etinilestradiol (estrogénio) e desogestrel (progestagénio). Referiu possuir um ciclo menstrual regular e ter esquecido uma toma da pílula há cerca de cinco dias, que tomou poucas horas depois. Foi-lhe explicado que continua a estar protegida contra uma possível gravidez se tomar a pílula em questão em atraso num período de doze horas e continuar a tomar os comprimidos seguintes à hora habitual. Para além disso, foi questionado se tinha sofrido vómitos ou diarreia nos últimos tempos para despistar a possibilidade de diminuição de absorção da pílula contracetiva, tendo a resposta sido negativa.^[5]

Foi explicado à senhora que tanto a necessidade de utilização como a eficácia da COE estaria também dependente da fase do ciclo menstrual em que se encontrasse. Após análise do período da última hemorragia de privação e estimativa do período fértil, bem como das restantes informações previamente expostas, concluiu-se não haver necessidade de recorrer à COE.

De qualquer modo, foi dada a possibilidade de dispensa da COE, tendo a relação sexual em questão sucedido há menos de cento e vinte horas, mas a utente optou por não adquirir a mesma e foi aproveitada a circunstância para prestação de aconselhamento contraceutivo e esclarecimento de algumas dúvidas.^[6]

9.2 Infecção fúngica vaginal

Uma senhora, com cerca de trinta anos, referiu estar com prurido intenso na zona vulvar e vaginal, semelhante ao sentido há alguns anos quando teve uma candidíase vaginal.

Após despiste de uma possível gravidez e/ou amamentação, da toma recente ou frequente de medicamentos como antibióticos de largo espectro, febre e sintomas urinários, entre outros, recomendei a utilização de um creme antifúngico vaginal com 10 mg/g de clotrimazol. Indiquei que o mesmo deveria ser aplicado ao deitar, para ser mais fácil aplicar e para evitar o seu escorrimento, e sugeri a utilização de um hidratante vulvar para diminuição da secura e irritação. Foram também aconselhadas algumas medidas não farmacológicas, nomeadamente a manutenção da área genital limpa e seca.^[7]

A utente foi alertada para a possibilidade de o produto sugerido danificar preservativos e diafragmas e, essencialmente, para a necessidade de consultar o médico caso não sentisse melhoria dos sintomas após três dias, se persistissem após sete dias ou se a infeção reaparecesse nos dois meses após o tratamento.^[8]

9.3. Conjuntivite alérgica

Um jovem do sexo masculino dirigiu-se à farmácia com vermelhidão, prurido e uma ligeira secreção serosa em ambos os olhos, que surgiram no dia anterior. Uma vez que os sintomas não eram unilaterais e não apresentava secreção ocular intensa, purulenta e com coloração amarelo/esverdeada, despistou-se a hipótese de conjuntivite viral e bacteriana, respetivamente. O utente não apresentava alterações visuais nem reportava dor. Após algumas perguntas, referiu ser asmático e apresentar este tipo de sintomas com alguma frequência, pelo que depreendi que se tratava de uma conjuntivite alérgica.^[9]

Foi dispensado um colírio com azelastina (0,5 mg/mL), antialérgico, e explicado o procedimento para aplicação, bem como a posologia (uma gota em cada olho, de manhã e à noite, até desaparecimento dos sintomas).^[10]

A par da dispensa deste medicamento não sujeito a receita médica, foi também prestado aconselhamento não farmacológico: aplicar compressas frias nos olhos três a quatro vezes por dia, de modo a reduzir a vermelhidão e o prurido, lavar e hidratar frequentemente os olhos com soro fisiológico, água de hamamelis ou lágrimas artificiais, evitar o contato com

potenciais alergénios, entre outras medidas. Na ausência de alívio dos sintomas num período de sete dias, aconselhei a consulta de um médico.

9.4. Constipação

Um jovem dirigiu-se à Farmácia relatando dor de garganta moderada. No seguimento de algumas perguntas referiu apresentar também alguma congestão nasal e expetoração, mas não ter febre, tosse nem dores musculares. Após certificar-me de que o utente não possuía problemas de saúde como úlcera gástrica e/ou asma, mas tendo obtido a informação de que era diabético, aconselhei a toma de pastilhas de flurbiprofeno (8,75 mg) sem açúcar para a inflamação da garganta (uma pastilha a cada três a seis horas, se necessário, e não mais de cinco pastilhas por dia).^[11] Uma vez que o utente não era hipertenso, foram também dispensados comprimidos efervescentes com 600 mg de acetilcisteína, um mucolítico, a serem tomados uma vez por dia, preferencialmente à noite, para auxiliar na fluidificação e expulsão das secreções.^[12]

Para a congestão nasal, uma vez que esta era ligeira, foi aconselhada a utilização de água do mar hipertónica para desobstrução das vias nasais, deixando a utilização de descongestionantes nasais para uma fase posterior, caso o problema não ficasse resolvido, devido a todas as contraindicações e possíveis efeitos secundários associados aos mesmos. Foi também explicado ao utente a diferença entre ambos os tipos de água do mar comercializados, para que o produto dispensado não fosse utilizado futuramente para lavagem diária, ou seja, usado inadequadamente. Por fim, indiquei ao jovem que voltasse à farmácia caso surgissem novos sintomas ou consultasse o médico se não verificasse melhorias ou piorasse num período de três dias, incentivando à monitorização da temperatura corporal.^[13]

9.5. Erro de prescrição médica

Um homem diabético tipo 2, com idade compreendida entre os cinquenta e os sessenta anos, deslocou-se à FMF para aviar uma receita médica eletrónica. Uma vez que se tratava de um utente habitual, consultei o seu registo de compras no sistema informático da farmácia, o Sifarma 2000[®], para averiguar de que laboratório costumava levar aquele medicamento. Durante esta consulta, deparei-me com várias vendas da associação metformina/sitagliptina nos últimos meses, sendo que a prescrição médica referia apenas metformina.

Questionei o senhor se o médico prescritor o tinha informado de alguma alteração na terapêutica, tendo a resposta sido negativa. Posto isto, e uma vez que não é habitual transitar de uma associação de princípios ativos para monoterapia no caso da diabetes, mas sim o inverso, foi contactado o médico para confirmação da prescrição, tendo-se verificado tratar-se de um lapso. Este atribuiu uma nova receita médica ao doente que pôde, assim, adquirir o medicamento correto.^[14]

Parte II

Relatório de Estágio – Generis® Farmacêutica S.A.

Sob a orientação de Mário Manuel Coelho Patrício



LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ATR	Reflectância Total Atenuada
CoAs	Certificados de Análise
CQ	Controlo da Qualidade
EC	Estágio Curricular
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
GGQ	Gestão e Garantia da Qualidade
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IF	Indústria Farmacêutica
IV	Infravermelho
MPs	Matérias-Primas
PONs	Procedimentos Operacionais Normalizados
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UV	Ultravioleta

I. Introdução

A Indústria Farmacêutica (IF) corresponde a uma das possíveis saídas profissionais para os mestres em Ciências Farmacêuticas. Para além do estágio curricular (EC) obrigatório em Farmácia Comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra oferece aos seus alunos a possibilidade de realizar estágio curricular noutra área de interesse, sendo a IF e Farmácia Hospitalar as mais usuais. Assim, tive a oportunidade de estagiar na Generis[®] Farmacêutica S.A., em Lisboa, durante três meses (maio, junho e julho), mais concretamente no laboratório de Controlo da Qualidade (CQ).

A Generis[®] Farmacêutica S.A. foi criada em 2002 e é uma empresa especializada no mercado de genéricos e similares, dispondo de uma capacidade anual de produção de trinta milhões de embalagens de comprimidos, saquetas ou cápsulas. Para além do desenvolvimento e produção dos seus próprios produtos, a Generis[®] conta também com uma ampla experiência no fabrico de medicamentos para terceiros, usualmente designado por *Contract Manufacturing*, tanto com clientes em Portugal como em mais de vinte países por todo o mundo.^[1]

O presente documento constitui uma análise SWOT dessa experiência, focando-se na exploração dos pontos fortes e fracos, bem como nas oportunidades e ameaças da mesma.

Este estágio revelou-se extremamente proveitoso e, apesar de algumas dificuldades sentidas, contribuiu fortemente para o meu desenvolvimento profissional e também pessoal.

Tabela 2 – Quadro-resumo dos pontos descritos na análise SWOT.

Forças	Fraquezas
Equipa multidisciplinar Formação contínua Dinamização de projetos (espectroscopia RAMAN) Elaboração de Procedimentos Operacionais Normalizados Autonomia e flexibilidade Filosofia Kaizen	Duração do estágio Adequação/planeamento do estágio Pouca rotatividade dentro do departamento
Oportunidades	Ameaças
Aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF Auditoria Externa	Acesso limitado a equipamentos durante o MICF

2. FORÇAS

2.1. Equipa multidisciplinar

A equipa do laboratório de Controlo da Qualidade da Generis® Farmacêutica S.A. é um grupo multidisciplinar, albergando farmacêuticos, químicos, bioquímicos e técnicos de análises laboratoriais. Esta multidisciplinariedade permite a partilha de conhecimentos complementares e fomenta uma troca de ideias mais frutífera, o que enriqueceu, indubitavelmente, a minha experiência.

2.2. Formação contínua

Um dos maiores pontos fortes deste estágio foi a elevada periodicidade de formação teórica relativa a questões essenciais para o correto desempenhar das funções do dia-a-dia no laboratório. Estas formações foram providenciadas por colaboradores experientes da empresa e visavam uniformizar procedimentos, garantir que todos os colaboradores detinham o conhecimento necessário sobre os *softwares* em utilização e completar e/ou atualizar os conhecimentos teóricos relativos aos fundamentos das técnicas e funcionamento dos diversos equipamentos.

Apesar da evidente importância para toda a equipa, a abundância de formações foi particularmente útil e proveitosa para mim e para os colegas mais recentes na empresa e/ou com menos experiência na área, pois possibilitou a aquisição de conhecimentos concretos e adaptados às nossas necessidades laborais reais.

2.3. Dinamização de projetos (espectroscopia RAMAN)

Logo no início do estágio atribuíram-me a tarefa de desenvolver o projeto de implementação da identificação de matérias-primas por espectroscopia RAMAN. Esta técnica possibilita uma grande poupança de tempo nessa identificação, que habitualmente é feita por espectroscopia de infravermelho (IV), e torna possível a análise, muitas vezes, na embalagem em que as matérias-primas vêm acondicionadas, desde que transparentes.^[2] As minhas funções neste âmbito passaram pela obtenção dos espectros relativos aos excipientes e princípios ativos adquiridos de, pelo menos, três lotes distintos do mesmo fornecedor, pela reunião de toda a documentação necessária, nomeadamente, os Certificados de Análise (CoAs) dos fabricantes e da Generis® e pela realização dos testes de seletividade do método para cada matéria-prima.

Após esta recolha de espetros e documentação, elaborei os Relatórios de Co-Validação nos quais consta toda a informação necessária para garantir uma utilização legal e poder demonstrar a adequabilidade do método para a análise das matérias-primas a serem testadas.

Este projeto constituiu uma mais-valia para a minha experiência porque possibilitou que conhecesse com algum pormenor uma técnica que até então desconhecia. Para além disso, permitiu-me acrescentar valor para a empresa, uma vez que possibilitará uma amostragem e análise mais céleres, economizando tempo e recursos.

2.4. Elaboração de Procedimentos Operacionais Normalizados

Na fase inicial do estágio tive a oportunidade de realizar dois Procedimentos Operacionais Normalizados (PONs) relativos a *softwares* em uso no laboratório - o PerkinElmer Spectrum Enhanced Security e o WinASPECT® - com a descrição das suas políticas de sistema, tipos de utilizadores e respetivos privilégios.^[3]

Para além do desafio de conhecer melhor o modo de funcionamento de ambos os *softwares*, pude aplicar alguns dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Gestão e Garantia da Qualidade (GGQ).

2.5. Autonomia e flexibilidade

Apesar de haver sempre alguém com experiência disponível para esclarecer qualquer dúvida e auxiliar em caso de necessidade, foi-me dada completa autonomia para desempenhar as tarefas propostas.

Para além disso, tanto o Coordenador de estágio como toda a equipa manifestaram uma grande flexibilidade ao nível do horário efetuado e na condução do próprio estágio. Assim, embora tenha desempenhado maioritariamente análises físico-químicas de matérias-primas (MP), pude acompanhar esporadicamente alguns analistas em técnicas mais complexas como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).

2.6. Filosofia Kaizen

Dada a complexidade inerente a locais de trabalho com muitos colaboradores e que desempenham funções de elevada responsabilidade, em 2013 a Generis® Farmacêutica S.A. implementou a filosofia *Kaizen* em toda a empresa.^[1] O seguimento desta metodologia implica

uma maior organização dos espaços, que economiza tempo na procura de qualquer material e uma maior interação da equipa e conhecimento geral sobre a atividade do espaço em que se trabalha, através de reuniões diárias com todos os analistas, supervisores e coordenadores.

Considero que a existência desta filosofia constituiu um ponto positivo para o meu estágio porque simplificou consideravelmente tarefas como encontrar e saber onde colocar diversos materiais, ter conhecimento em tempo real daquilo que está a ser feito em todos os aparelhos e por quem e permitiu interagir de modo mais próximo com a globalidade da equipa durante as reuniões diárias.

3. FRAQUEZAS

3.1. Adequação/planeamento do estágio

Um dos pontos menos positivos do estágio foi o seu fraco planeamento, na medida em que não haviam tarefas atribuídas previamente e o trabalho a realizar era definido com base nas necessidades do momento.

Por forma a colmatar as assimetrias patentes nos diferentes locais de estágio, julgo que seria muito pertinente a criação de diretrizes ou planos de estágio gerais, tanto para auxiliar as indústrias que não recebem habitualmente alunos do MICEF na condução dos estágios, como para uniformizar as experiências dos estudantes que optam por realizar EC em IF.

3.2. Duração do estágio

Outro ponto fraco do estágio foi a sua curta duração. Devido ao elevado número de ensaios que se realizam num laboratório de CQ, não foi possível aprender e executar todo o tipo de análises efetuadas, pelo que elaborei maioritariamente análises físico-químicas de MPs.

Para além disso, o facto de inicialmente ter estado totalmente focada na implementação da identificação de matérias-primas por espectroscopia RAMAN e ter realizado alguns PONS encurtou ainda mais o tempo disponível para aprendizagem e execução do trabalho prático-laboratorial propriamente dito.

3.3. Pouca rotatividade dentro do departamento

Tal como supramencionado, estive integrada, sobretudo, na equipa de análise das MPs, pois o curto período de estágio impossibilitou a passagem pelas restantes equipas do laboratório de CQ, nomeadamente, as equipas de análise de estabilidade, produto a granel, *bulk* e de novos produtos.

Uma vez que as equipas desempenham diferentes tipos de análises, isto impossibilitou a aprendizagem de todas as técnicas e até a mera visualização de várias delas, pelo que, apesar do condicionamento temporal do estágio, considero a pouca rotatividade dentro do departamento um dos seus pontos negativos.

4. OPORTUNIDADES

4.1. Aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF

A realização deste estágio permitiu a aplicação de diversos conhecimentos concretos adquiridos em várias unidades curriculares, nomeadamente, Tecnologia Farmacêutica, Métodos Instrumentais de Análise, Química Analítica e Gestão e Garantia da Qualidade.

Apesar de a maioria dos fundamentos teóricos das técnicas efetuadas num laboratório de CQ já terem sido abordados, só agora tive a possibilidade de manusear determinados equipamentos e executar algumas técnicas como HPLC para identificação e quantificação de componentes numa mistura, titulação de Karl Fischer para determinação do teor de água, espectroscopia de IV para identificação de matérias-primas, entre outras.^{[4],[5],[6]}

Relativamente a esta última, efetuada com recurso a um espectrómetro de IV com Transformada de Fourier (FTIR), para além do módulo ATR (Reflectância Total Atenuada) que é atualmente o mais utilizado, tive a oportunidade de aprender a fazer identificação de MPs sólidas a partir da elaboração de pastilhas de brometo de potássio (KBr), metodologia ainda requerida por inúmeras monografias da Farmacopeia Europeia.^{[7], [8]}

4.2. Auditorias externas

No decorrer do estágio pude presenciar uma auditoria externa por parte de outra indústria farmacêutica que subcontratou alguns serviços da Generis, nomeadamente, a produção e controlo da qualidade de alguns medicamentos.

Embora tenhamos abordado, resumidamente, como se desenrolam os processos de auditoria externa e interna na unidade curricular de GGQ, esta foi uma excelente oportunidade para perceber como se processam essas auditorias em contexto real, designadamente, quais os requisitos legais que devem estar assegurados, como é efetuada uma avaliação da qualidade dos métodos de trabalho, qual a importância do Sistema de Gestão da Qualidade, entre inúmeras outras questões.

5. AMEAÇAS

5.1. Acesso limitado a equipamentos durante o MICF

Tal como supramencionado, o MICF não providencia um contacto prático com todas as metodologias e equipamentos utilizados num laboratório de CQ de uma indústria farmacêutica. Para além das técnicas já referidas, como HPLC, espectroscopia de IV e titulação de Karl Fischer, existem outros procedimentos que não são realizados durante o curso, o que se revelou uma ameaça pelo tempo consumido na aprendizagem das técnicas e menor noção detalhada sobre cada uma face à dificuldade acrescida na concertação de toda a informação.

6. Conclusão

O farmacêutico assume-se, cada vez mais, como um profissional de saúde multifacetado, dispondo, assim, de várias saídas profissionais em campos de atuação distintos, embora quase sempre no âmbito do Medicamento. Por conseguinte, a realização de um estágio curricular em Indústria Farmacêutica trouxe-me novas perspetivas profissionais e poderá, efetivamente, influenciar o rumo da minha vida profissional.

De acordo com o artigo 44º, secção 7, da Diretiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, a formação de farmacêutico pressupõe, pelo menos, quatro anos de ensino teórico e prático a tempo inteiro e seis meses de estágio em farmácia aberta ao público ou num hospital. No entanto, a mesma diretiva descreve muitas das atividades desempenhadas em IF também como competências deste profissional de saúde, podendo o mesmo, portanto, enveredar por essa área sem que tenha existido uma experiência nesse contexto profissional, dada a não obrigatoriedade de realização de qualquer estágio durante o percurso académico.^[9]

Ter estagiado no laboratório de Controlo da Qualidade da Generis® Farmacêutica, S.A., integrada numa equipa dinâmica e multidisciplinar, contribui muito positivamente para a minha evolução e crescimento profissional, social e humano. Para além disso, permitiu-me interagir de modo mais estreito com outras possibilidades laborais dentro da IF, nomeadamente, a Gestão da Qualidade, a Investigação e Desenvolvimento e os Assuntos Regulamentares, bem como aprofundar os conhecimentos relativos a algumas das fases do ciclo de vida do medicamento: a sua investigação, produção e comercialização.

A possibilidade de contactar com áreas para além da Farmácia Comunitária e da Farmácia Hospitalar é um excelente complemento à formação dos futuros mestres em Ciências Farmacêuticas e pode mesmo revelar-se essencial para uma melhor e mais fácil integração noutras realidades profissionais.

7. Referências Bibliográficas

- [1] **Generis**. [Consultado a 06/08/2019]. Disponível em <https://www.generis.pt/generis>
- [2] Thermo Fisher SCIENTIFIC - **TruScan RM Analyzer for Material Testing**. [Consultado a 02/08/2019]. Disponível em <https://www.thermofisher.com/pt/en/home/industrial/spectroscopy-elemental-isotope-analysis/portable-analysis-material-id/portable-pharmaceutical-qa-qc-manufacturing-solutions/truscan-rm-handheld-raman-analyzer-material-verification.html>
- [3] EudraLex - Volume 4 - **Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Part I - Basic Requirements for Medicinal Products. Chapter 4 – Documentation**. [Consultado a 08/08/2019]. Disponível em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf
- [4] KUPIEC, T.. **Quality-Control Analytical Methods: High-Performance Liquid Chromatography**. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 8, 3 (2004), p. 223-227.
- [5] ARMSTRONG, D., PADIVITAGE, N. e SMUTS, J.. **Water Determination**. In: RILEY, C. M., ROSANSKE, T. W., E RILEY S. R. R.. *Specification of Drug Substances and Products, Development and Validation of Analytical Methods*. Elsevier. 11 (2013). p. 225-227.
- [6] Libretexts™ - **Infrared: Theory**. [Consultado a 07/08/2019]. Disponível em [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/Infrared%3A_Theory](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/Infrared%3A_Theory)
- [7] Libretexts™ - **ATR-FTIR**. [Consultado a 08/08/2019]. Disponível em https://chem.libretexts.org/Courses/University_of_Illinois%2C_Springfield/Introduction_to_Organic_Spectroscopy/3%3A_Infrared_Spectroscopy/3.04%3A_ATR-FTIR
- [8] Libretexts™ - **IR Spectroscopy**. [Consultado a 08/08/2019]. Disponível em [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Physical_Methods_in_Chemistry_and_Nano_Science_\(Barron\)/04%3A_Chemical_Speciation/04.2%3A_IR_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Physical_Methods_in_Chemistry_and_Nano_Science_(Barron)/04%3A_Chemical_Speciation/04.2%3A_IR_Spectroscopy)
- [9] EUR-LEX. - **Directiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho**. [Consultado a 05/08/2019]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/pt/TXT/?uri=celex%3A32005L0036>

Parte III

Potencialidades Terapêuticas de Óleos Essenciais nas Afeções Respiratórias

Sob a orientação do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos

RESUMO

O aumento da resistência aos antibióticos e o elevado número de reações adversas causadas por muitos fármacos têm conduzido à procura de novas soluções terapêuticas para diversas patologias, pelo que os óleos essenciais têm sido intensamente estudados. Esta Monografia descreve as potencialidades terapêuticas de vários óleos essenciais em algumas afeções respiratórias, que representam uma das maiores causas de morte em Portugal.

Vários estudos relatam atividades terapêuticas de interesse dos óleos essenciais no campo das patologias do sistema respiratório, nomeadamente, atividade antimicrobiana, antitússica, mucolítica, anti-inflamatória, imunomoduladora, broncodilatadora, antiespasmódica e antivírica.

Face às atividades biológicas demonstradas, os óleos essenciais podem vir a ser utilizados como adjuvantes em alguns tratamentos ou, até, como alternativa em situações como infeções por bactérias multirresistentes. Contudo, são necessários mais estudos *in vitro* e ensaios clínicos para calcular as doses efetivas de OEs, determinar as interações entre os componentes e revelar a sua possível toxicidade para que seja praticada uma utilização eficaz e segura dos mesmos.

Palavras-chave: Óleos essenciais, sistema respiratório, atividade antibacteriana, variabilidade química, toxicidade.

ABSTRACT

Increased resistance to antibiotics and high number of adverse reactions caused by many drugs have led to the research for new therapeutic solutions for various pathologies, therefore essential oils have been intensively studied. This monograph describes the therapeutic potential of essential oils identified in various respiratory conditions, which represent one of the leading causes of death in Portugal.

Several studies report essential oils' therapeutic activities of interest in the field of respiratory system pathologies, namely, antimicrobial, antitussive, mucolytic, anti-inflammatory, immunomodulatory, bronchodilator, antispasmodic and antiviral activities.

Due to the biological activities shown, essential oils may be used as adjuvants in some treatments or even as alternative in situations such as infections caused by multiresistant bacteria. However, further *in vitro* studies and clinical trials are needed to calculate effective doses of essential oils, determine interactions between their components and reveal their possible toxicity for their effective and safe use.

Keywords: Essential oils, respiratory system, antibacterial activity, chemical variability, toxicity.

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
COX-2	Ciclooxigenase-2
DAG	Diacilglicerol
FDA	Food and Drug Administration
CG	Cromatografia Gasosa
GC-MS	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IL	Interleucina
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
IP₃	Inositol Trifosfato
ITRs	Infeções do Trato Respiratório
LBA	Lavado Bronco-Alveolar
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem
NF-kB	Fator Nuclear kB
NO	Óxido Nítrico
OE_s	Óleos Essenciais
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONDR	Observatório Nacional das Doenças Respiratórias
OVA	Ovalbumina
PG_s	Prostaglandinas
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio

I. Introdução

Fruto da constatação do surgimento de diversos efeitos secundários associados aos medicamentos de síntese e do aparecimento de resistências aos mesmos, como é o caso de inúmeros antibióticos, têm sido procuradas alternativas terapêuticas. Assim, a área das Plantas Medicinais tem sido alvo de um crescente interesse nos últimos anos, visando a obtenção de alternativas menos agressivas, mas eficazes e seguras.

Devido ao aumento da popularidade da utilização de óleos essenciais (OEs), é crucial que os profissionais de saúde estejam informados e preparados para dar resposta às preocupações dos doentes, elucidando-os sobre os limites da sua regulamentação por parte da Food and Drug Administration (FDA), bem como a deficiência ao nível da existência de dados de segurança e eficácia (Manion e Widder, 2017).

Têm sido conduzidos inúmeros estudos com OEs no sentido de avaliar as suas potencialidades terapêuticas. No que diz respeito ao sistema respiratório, foram descritas diversas atividades promissoras para a abordagem terapêutica a várias patologias de cariz respiratório, nomeadamente, atividade antimicrobiana, antitússica, mucolítica, anti-inflamatória, broncodilatadora, antiespasmódica e antivírica (Salehi *et al.*, 2018).

Segundo o relatório de 2018 do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias (ONDR), as doenças respiratórias representam, desde 2015, a terceira maior causa de morte em Portugal, destacando-se as pneumonias. De acordo com o mesmo relatório, essas patologias são responsáveis por cerca de 19% dos óbitos e a principal causa de internamento hospitalar (ONDR, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca a iminência de uma pandemia global de gripe e a resistência aos antimicrobianos como duas das dez ameaças à saúde global em 2019, o que enfatiza a importância de encontrar alternativas terapêuticas, alternativas essas que poderão passar pela exploração das potencialidades terapêuticas de OEs (OMS, 2019^a).

2. Características dos Óleos Essenciais

Os OEs são líquidos voláteis com odores característicos que podem ser extraídos através de várias partes das plantas (folhas, flores, raízes, frutos, entre outras) por diferentes processos, apresentando múltiplos componentes na sua composição que são responsáveis, em conjunto ou individualmente, por diversas atividades biológicas com potencial interesse terapêutico (Oliva *et al.*, 2018).

Os OEs podem ser obtidos através de vários processos, sendo a destilação o método de extração mais comum – hidrodestilação (mais usada a nível laboratorial) e destilação por arrastamento de vapor (realizada a nível industrial, uma vez que a hidrodestilação é lenta e apresenta baixo rendimento). Quando a matéria vegetal é frágil e apresenta risco de não resistir ao processo de destilação, as substâncias químicas aromáticas são removidas através da extração por solventes a partir da afinidade química conhecida para soluções lipofílicas ou hidrofílicas. No entanto, esta técnica tem sido alvo de alguma discórdia entre a comunidade científica, uma vez que os solventes utilizados para facilitar a extração podem alterar os componentes do óleo. A expressão corresponde à prensagem da matéria vegetal e é muito utilizada para a obtenção de OEs de frutos cítricos (Manion e Widder, 2017).

Nos últimos anos, a extração por fluídos supercríticos com CO₂ (dióxido de carbono) tem ganho muita popularidade devido às vantagens que apresenta, nomeadamente, o facto de ser uma tecnologia “limpa”. Para além da temperatura, a pressão tem também impacto nos componentes extraídos, pelo que o rendimento de extração desta técnica é ajustável (Allawzi, Allaboun e Almasri, 2019).

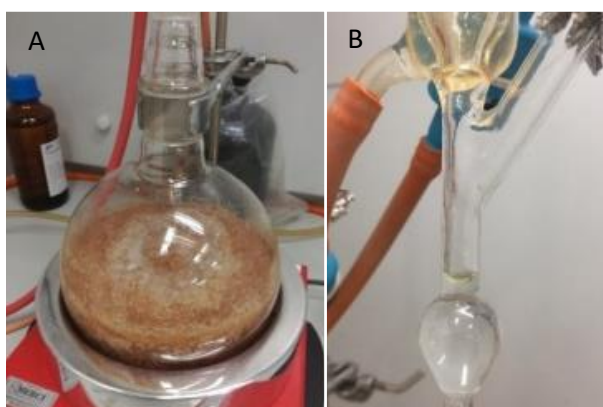


Figura 1: Extração de óleos essenciais por hidrodestilação. **A** - Processo habitualmente utilizado à escala laboratorial que consiste na imersão do material vegetal em água (contato direto), com posterior aquecimento durante tempo variável (conforme o rendimento de extração desejado). **B** - Após passagem do vapor gerado pelo condensador, dá-se a separação das fases (aquosa e oleosa) que permite a colheita do óleo essencial. Praga (2018).

A identificação dos diferentes componentes dos OEs é feita através de métodos analíticos como a cromatografia gasosa (GC), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção ultravioleta e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) (Manion e Widder, 2017).

Os OEs contêm, geralmente, entre cem a duzentas e cinquenta substâncias químicas, mas a quantidade pode ascender a valores bastante superiores em alguns óleos quando são utilizados equipamentos analíticos sofisticados e métodos de detecção adequados. A proporção entre os componentes não é linear, sendo que há OEs em que dois a cinco componentes em conjunto constituem mais de 50% a 60% do óleo, mas em alguns OEs existe uma substância química claramente dominante. A maioria destas substâncias químicas corresponde a terpenos - monoterpenos e sesquiterpenos (Groot e Schmidt, 2016).

A composição dos OEs é influenciada por inúmeros fatores, nomeadamente, os parâmetros das plantas das quais são extraídos (espécie), parâmetros ambientais (origem da planta, clima, condições do solo), parâmetros de colheita e pós-colheita (estação, condições de armazenamento), parâmetros de produção (técnica de extração) e outros como, por exemplo, as condições e o tempo de armazenamento dos OEs (Groot e Schmidt, 2016; Manion e Widder, 2017).

A variabilidade na constituição dos OEs é uma questão fundamental, uma vez que pode refletir-se em diferenças significativas nos efeitos exercidos. Pinho-da-Silva *et al.* (2010), por exemplo, desenvolveu um ensaio que descreve como a própria altura/momento da colheita (dia ou noite) do material vegetal para extração do OE de *Croton sonderianus* Muell. Arg. (marmeleiro preto) influenciou a composição do mesmo e, conseqüentemente, o seu efeito antiespasmódico no músculo liso da traqueia de rato (Pinho-da-Silva *et al.*, 2010).

Assim, é crucial a padronização dos OEs antes da sua utilização, devendo criar-se monografias de normalização de qualidade de todos os OEs, estabelecendo métodos de análise para controlo da qualidade e especificações para condições de colheita, extração, transporte, rotulagem e nomenclatura (Nogueira e Lourenço, 2007).

3. Potencialidades terapêuticas dos óleos essenciais a nível respiratório

Os OEs possuem propriedades farmacológicas muito específicas capazes de induzir determinadas respostas fisiológicas. Segundo várias meta-análises e revisões sistemáticas, a massagem e a inalação constituem os modos de utilização de OEs estudados mais frequentemente (Manion e Widder, 2017). Devido à sua volatilidade, este último permite alcançar facilmente o trato respiratório superior e inferior, sendo capaz de produzir efeitos quase imediatos e clinicamente relevantes (Ács et al., 2018; Levy et al., 2018; Schneider, Singer e Singer, 2019).

Foram descritas em vários artigos científicos inúmeras atividades de OEs com possível interesse para aplicação em afeções respiratórias, nomeadamente, atividade antimicrobiana, antitússica, broncodilatadora, antiespasmódica, anti-inflamatória, expetorante e antiviral.

3.1. Atividade antimicrobiana

As infeções do trato respiratório (ITRs) incluem doenças agudas e crónicas causadas por bactérias. Na literatura é possível encontrar ensaios que avaliam a atividade de OEs contra diversas bactérias capazes de afetar o sistema respiratório, nomeadamente, bactérias de Gram-positivo como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*, e bactérias de Gram-negativo como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Netopilova et al. 2018; Salehi et al., 2018; Ács et al., 2018; Kon e Rai, 2012; Li et al., 2017^b)

A bactéria *H. influenzae* é capaz de provocar epigloteite e, juntamente com *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*, pode causar bronquite crónica. Enquanto que *S. pneumoniae* ocorre frequentemente em doentes hospitalizados, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* são bactérias comuns em doentes com pneumonia adquirida na comunidade (Ács et al., 2018). *Moraxella catarrhalis* é responsável por infeções do trato respiratório superior em crianças e idosos saudáveis e infeções do trato respiratório inferior, sobretudo em adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (Verduin et al., 2002). *Pseudomonas aeruginosa* é muitas vezes isolada do escarro e geralmente coloniza ou infeta o trato respiratório superior (Veras et al., 2012). *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* causam frequentemente pneumonia nosocomial e oferecem resistência a várias classes de antibióticos (Parker e Prince, 2011; Gavanji et al., 2014; Fragkou et al., 2019). Embora a faringite aguda seja na maioria das

vezes de etiologia viral, *Streptococcus pyogenes* é o principal agente bacteriano causador da mesma (Cots *et al.*, 2015).

O OE de *Juniperus rigida* Siebold & Zucc. foi testado contra *K. pneumoniae* (em dez tipos de bactérias). O mecanismo de ação deste OE consiste em provocar um dano morfológico irreversível na parede celular e membrana da bactéria. Foram utilizados como controlos positivos dois antibióticos de pequeno espectro, a penicilina e a tetraciclina, bem como dois de amplo espectro, o cloranfenicol e a estreptomicina, tendo-se concluído que este OE apresenta uma atividade antimicrobiana de amplo espectro (Meng *et al.*, 2016).

As bactérias de Gram-positivo são mais suscetíveis aos OEs do que as bactérias de Gram-negativo, possivelmente devido à membrana externa com cadeias polissacarídicas hidrofílicas destas últimas, que funciona como barreira dado o caráter hidrofóbico dos OEs (Oliva *et al.*, 2018; Mann, Cox e Markham, 2000; Veras *et al.*, 2012). Papadopoulos *et al.* (2008) descreveram o caso da menor sensibilidade de *P. aeruginosa* ao OE de *Melaleuca alternifolia* (L.) (Maiden & Betche) Cheel (árvore-do-chá), resultante da combinação de mecanismos que protegem esta bactéria de Gram-negativo, nomeadamente, a impermeabilidade da membrana externa e os mecanismos de inibição e efluxo dependentes de porina (Papadopoulos *et al.*, 2008).

O uso abusivo e/ou incorreto de antibióticos conduz ao desenvolvimento de bactérias resistentes aos mesmos, sendo o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) um exemplo comum. O MRSA foi isolado pela primeira vez logo após um ano de introdução da meticilina na prática clínica, sendo que o OE da árvore-do-chá foi o primeiro a demonstrar atividade contra o mesmo (Johnson *et al.*, 2011; Carson *et al.*, 1995).

Inouyea, Takizawab e Yamaguchi (2001) avaliaram a atividade antibacteriana de catorze OEs e dos seus componentes maioritários contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *S. aureus* através do contacto gasoso numa caixa hermética. A bactéria *H. influenzae* foi a mais suscetível à maioria dos OEs utilizados, seguida da *S. pneumoniae*, da *S. pyogenes* e, por fim, da *S. aureus*. Os OEs da casca de canela, erva-príncipe/capim-limão e tomilho apresentaram a concentração inibitória mínima (CIM) mais baixa, que corresponde à concentração mínima necessária para suprimir o crescimento de microrganismos num sistema fechado (Inouyea, Takizawab e Yamaguchi, 2001).

Esta investigação permitiu também concluir que os valores de CIM dependeram da taxa de evaporação dos OEs, pelo que os OEs constituídos principalmente por aldeídos e fenóis foram os mais ativos, seguidos daqueles ricos em álcoois. Por sua vez, uma constituição rica

em cetonas, éteres e hidrocarbonetos traduziu-se numa atividade mais reduzida (Inouyea, Takizawab e Yamaguchi, 2001).

Várias espécies diferentes de Equinácea (*Echinacea*) demonstraram atividade antioxidante e antimicrobiana, sendo a *Echinacea pupurea* (L.) Moench das mais estudadas. Em 2001 foi descrita a sua capacidade de inibir a indução de citocinas pró-inflamatórias e, consequentemente, a bactéria *Legionella pneumophila*, um agente causador de pneumonia. Esta espécie foi também capaz de inibir a *P. aeruginosa* através dos poliacetilenos derivados das raízes e o *H. influenzae*, um agente patogénico associado à otite média, bronquite crónica e pneumonia (Hudson, 2001).

Os OEs das folhas e raízes de *Ferula vesceritensis* Coss. & Durieu ex Batt. & Trab. mostraram forte atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *K. pneumoniae* pela técnica de Kirby-Bauer (Disco-Difusão). No entanto, este foi o primeiro estudo sobre a atividade antimicrobiana desta espécie e, embora exista alguma documentação sobre outras espécies do género *Ferula*, os modos de ação dos seus OEs são complexos e ainda desconhecidos face ao grande número de compostos químicos neles presentes (Zellagui, Gherraf, e Rhouati, 2012).

Gavanji et al. (2014) avaliaram a atividade antibacteriana dos OEs de *Artemisia kermanensis* Podlech (artemisia), *Lavandula officinalis* Mill. (lavanda/alfazema) e *Zataria multiflora* Boiss. contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, utilizando ampicilina, penicilina e tetraciclina como controlos positivos. Através da técnica de Kirby-Bauer, comparou-se a inibição bacteriana dos três OEs (100 µg/disco) e dos referidos antibióticos em diferentes momentos temporais (24 horas, 48 horas e 72 horas) e concluiu-se que o OE de *Z. multiflora* apresentou um efeito antibacteriano mais forte (maior zona de inibição) contra as três bactérias e em todos os intervalos de tempo, ou seja, uma menor CIM e concentração bactericida mínima (CBM), seguindo-se do OE de *A. kermanensis* e, por fim, de *L. officinalis*. Apesar da ampicilina e da tetraciclina terem revelado um maior efeito no controlo das estirpes bacterianas utilizadas, todos os OEs mostraram efeito inibitório sobre as mesmas, podendo vir a ser utilizados como novos agentes antibacterianos (Gavanji et al., 2014).

Foi avaliada a atividade do OE extraído das folhas de *Lippia sidoides* Cham. (alecrim-pimenta) por contacto gasoso com *S. aureus* e *P. aeruginosa*, tendo a atividade antimicrobiana sido atribuída aos terpenóides e a compostos fenólicos como timol, carvona, carvacrol, mentol e muroleno. Utilizaram-se discos com os aminoglicosídeos amicacina, neomicina e gentamicina para determinar alterações no diâmetro da zona de inibição de ambas as bactérias e avaliou-

se a interferência do OE de *L. sidoides* e do timol isolado na atividade antimicrobiana dos mesmos. Todos os antibióticos sofreram um aumento da atividade através da combinação com o OE e o timol, mas não foram observadas diferenças estatísticas entre a atividade do OE e do timol isolado contra *P. aeruginosa*. No entanto, o OE mostrou-se mais efetivo contra *S. aureus* do que apenas o timol, o que sugere que os outros componentes presentes no OE também são importantes para a atividade antimicrobiana do mesmo e não apenas os maioritários. Assim, concluiu-se que os componentes voláteis do OE de *L. sidoides* e o seu principal constituinte, o timol, são capazes de suprimir o crescimento de bactérias responsáveis por infecções respiratórias, podendo ser utilizados como adjuvantes no tratamento das mesmas (Veras et al., 2012).

O OE de *Artemisia asiatica* (Pamp.) Nakai ex Kitam. exibiu atividade antibacteriana significativa contra *H. influenza*, com uma zona de inibição de 24,5 mm e CIM e CBM de 1,9 mg/ml e 4,5 mg/ml, respetivamente. Este OE foi também testado contra *P. aeruginosa*, mas apresentou menor inibição do seu crescimento (zona de inibição de 9,2 mm e CIM e CBM de 5,8 mg/ml e 9,4 mg/ml, respetivamente). Este resultado era expectável, uma vez que *P. aeruginosa* é uma bactéria de Gram-negativo e, portanto, tal como já mencionado anteriormente e inferido através de inúmeros ensaios, possui uma membrana externa mais resistente à ação do OE. O mecanismo de ação do OE de *A. asiatica* contra *H. influenza* foi estudado, tendo-se constatado que consiste na danificação da membrana celular da bactéria (Xu et al., 2017).

Brochot et al. (2017) testaram duas misturas de OEs (ABI e AB2), ambas constituídas por OE de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (caneleira-verdadeira/canela-do-ceilão), *Daucus carota* L. (cenoura-brava), *Eucalyptus globulus* Labill (eucalipto-comum/eucalipto-da-Tasmânia) e *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim), cuja única diferença foi o fornecedor de *C. zeylanicum*. As duas misturas exibiram efeitos bacteriostáticos e bactericidas contra todas as bactérias testadas (catorze no total), das quais se destacam *S. aureus*, *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*, de Gram-positivo, e *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* e *H. influenza*, de Gram-negativo, por poderem ser responsáveis por algumas complicações a nível respiratório. Para todas as bactérias testadas, a CIM variou entre 0,01% e 3% (v/v) e a CBM esteve compreendida entre 0,01% e 6% (v/v) (Brochot et al., 2017).

Um estudo de Dogan et al. (2017) avaliou a composição química e a atividade antimicrobiana dos OEs das folhas e frutos de *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh, tendo sido notadas algumas diferenças na quantidade dos componentes de ambos. Os principais constituintes do OE das folhas foram o p-cimeno (42,1%), o 1,8-cineol (também designado por

eucaliptol) (14,1%), o α -pineno (12,7%) e o α -terpinol (10,7%), enquanto que do OE dos frutos foram o eucaliptol (1,8-cineol) (34,5%), o p-cimeno (30,0%), o α -terpinol (15,1%) e o α -pineno (9,0%). Apesar de ambos terem sido capazes de inibir significativamente o crescimento de *S. aureus* e *Streptococcus sp.*, os OEs das folhas apresentaram maior atividade antimicrobiana, possivelmente devido à concentração superior de p-cimeno nas mesmas. Estes resultados reforçam que a atividade antimicrobiana de um OE é influenciada pela sua composição química (Dogan et al., 2017).

Panahi et al. (2011) também estudaram o efeito de *Eucalyptus* contra *S. aureus*. Das quatro espécies avaliadas *in vitro*, *E. melliodora* A. Cunn. ex Schauer, *E. polycarpa* F. Muell., *E. camaldulensis* e *E. largiflorens* F. Muell., todas exibiram atividade antimicrobiana, tendo-se obtido os valores de CIM de 3,9, 3,9, 1,95 e 7,8 μ l/ml, respetivamente. O eucaliptol (1,8-cineol) e o α -pineno são dois componentes bastante importantes no OE de eucalipto, tendo-se verificado neste estudo que uma diminuição destas duas substâncias resultou numa atividade antibacteriana inferior (Panahi et al. 2011).

Existem também alguns estudos que avaliam a atividade antimicrobiana de OEs em animais. Com vista a desenvolver uma potencial alternativa aos antibióticos, LeBel et al. (2019) testaram nove OEs contra bactérias que afetam o sistema respiratório de suínos, entre os quais o de canela (casca), tomilho (topos floridos) e segurelha-das-montanhas (topos floridos) que apresentaram a maior atividade, tendo como composto maioritário o cinamaldeído (71,35%), o timol (48,1%) e o carvacrol (43,84%), respetivamente. O uso excessivo de antibióticos para promover o crescimento animal e/ou tratar infeções conduz ao aumento da resistência aos antibióticos. Alguns desses agentes patogénicos resistentes aos antibióticos podem ser transmitidos ao ser humano e exercer um impacto nefasto na sua saúde, pelo que urge a necessidade de utilização de novos agentes antimicrobianos, de que poderão ser exemplo os OEs, também na produção animal (LeBel et al., 2019).

O OE das folhas de *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. (malvarisco ou hortelã-grande) é muito rico em timol e carvacrol, sendo esta planta frequentemente referida no tratamento de tosse crónica, asma, bronquite e dor de garganta. Este OE mostrou ter um efeito sinérgico contra bactérias multirresistentes quando combinado com outros agentes antimicrobianos como os aminoglicosídeos, podendo vir a ser utilizado como coadjuvante na antibioterapia (Arumugam, Swamy e Sinniah, 2016).

O carvacrol é um monoterpénóide fenólico encontrado em muitos OEs como, por exemplo, o de orégão (*Origanum vulgare* L.), tomilho (*Thymus vulgaris* L.), *Lepidium flavum* Torr.

e laranja bergamota (*Citrus aurantium ssp. bergamia* (Risso & Poit.) Wight & Arn. ex Engl.). A sua forte atividade antibacteriana é atribuída à presença de um grupo hidroxilo livre, à sua hidrofobicidade e à porção fenol (Sharifi-Rad *et al.*, 2018^a). Para além disso, o-carvacrol (monoterpeno fenólico) é também encontrado frequentemente em OEs de *Orignum* e *Thymus*, sendo ambos dos constituintes mais estudados dos OEs pela sua forte atividade antimicrobiana (Hyldgaard, Mygind e Meyer, 2012).

Netopilova *et al.* (2018) avaliou *in vitro* o efeito inibitório da combinação de timol e carvacrol contra doze estirpes de *S. aureus*. Neste estudo utilizaram-se placas ELISA para testar simultaneamente a atividade dos OEs na fase líquida, na qual a maioria dos estudos são conduzidos, e na fase gasosa, para a qual não existem métodos padronizados. Para evitar a transição de vapores de OEs entre os diferentes poços, que pode afetar os resultados deste tipo de ensaios realizados em microplacas, os investigadores utilizaram grampos metálicos para garantir a máxima aproximação entre a base e a tampa das placas. Foram testadas várias combinações com diferentes concentrações (proporções) dos dois constituintes dos OEs, tendo-se utilizado a oxacilina como controlo, e verificou-se um efeito aditivo contra todas as estirpes testadas.

O carvacrol exibiu uma atividade antiestafilocócica inferior ao timol, tendo apresentado maiores valores de CIM tanto na placa (fase líquida) como na tampa (fase gasosa). No entanto, é possível que a pequena diferença relativamente ao timol esteja relacionada com o tempo de preparação do ensaio, considerando que se trata de um esquema/layout complexo e, portanto, poderão haver algumas perdas significativas derivadas da alta volatilidade dos OEs (Netopilova *et al.* 2018).

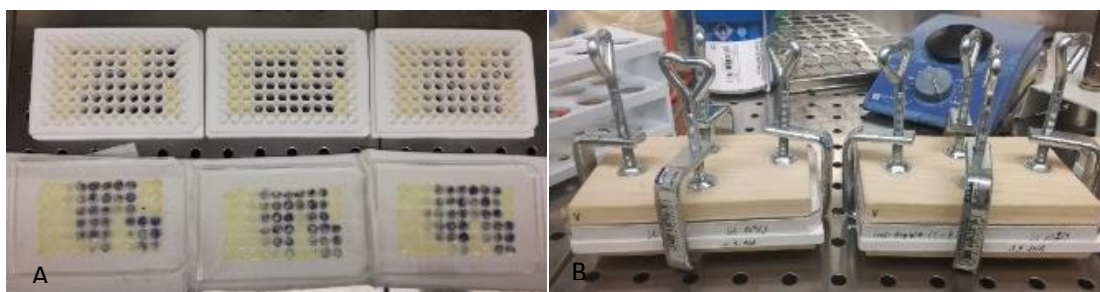


Figura 2: **A** - Ensaio de avaliação do efeito sinérgico de alguns óleos essenciais contra *S. aureus*. **B** - Utilização de grampos metálicos para diminuição de perdas e possível contaminação resultantes da elevada volatilidade dos OEs. Praga (2018).

3.2. Atividade antiespasmódica

O relaxamento da musculatura lisa do trato respiratório é desencadeado pela ativação dos recetores β -2 adrenérgicos e/ou pela libertação de fatores derivados do epitélio, como o óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas (PGs). Em condições como a rinite alérgica, a síndrome do desconforto respiratório do adulto e a fase imediata e tardia da asma, o nível de NO pode estar aumentado (Delmotte *et al.*, 2010; Munnakata *et al.*, 1990).

Sousa *et al.* (2010) investigaram o efeito do OE de *Mentha x piperita* L. (pro. sp.) (hortelã-pimenta) no músculo liso da traqueia de ratos, descrevendo o seu efeito antiespasmódico após contração *in vitro* da traqueia com carbacol, um agente que se liga aos recetores muscarínicos e promove a formação dos segundos mensageiros inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG), sendo o primeiro responsável pela libertação de cálcio intracelular e produção de um efeito espasmódico (Sousa *et al.*, 2010).

Utilizando o mesmo modelo experimental (traqueia isolada de rato), foi testado o OE das folhas de *Blepharocalyx salicifolius* (Kunth) O. Berg que exibiu um efeito relaxante cerca de 1,9 vezes mais potente do que a papaverina (controlo positivo), um inibidor da fosfodiesterase, e demonstrou ser um bom agente antitússico como a codeína. Este OE é constituído principalmente por 1,8-cineol e limoneno, e pensa-se que este mecanismo de dilatação se deva, pelo menos em parte, à inibição do influxo de Ca²⁺ no músculo liso (Hernández *et al.*, 2018).

O OE de *Agastache mexicana* (Kunth) H. P. Kelsey & Dayton (hissopo gigante mexicano) também foi testado, mas na traqueia isolada de porquinhos-da-índia, tendo sido capaz de bloquear as contrações induzidas por carbacol, histamina e cálcio. Este efeito relaxante deveu-se sobretudo ao estragol e ao D-limoneno, principais constituintes do OE de *A. mexicana*. Um estudo desenvolvido por Navarrete *et al.* (2016) fornece suporte experimental adicional para a utilização desta planta no tratamento da asma (Navarrete *et al.*, 2016).

3.3. Atividades anti-inflamatória e imunomoduladora

A asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada pelo aumento da reatividade das vias aéreas e pela sua obstrução reversível, recrutamento de células inflamatórias e produção excessiva de muco (Gandhi *et al.*, 2019). Em 2017, a OMS estimou que 235 milhões de pessoas sofriam de asma em todo o mundo, afetando a qualidade de vida das mesmas e representando uma carga substancial para a assistência à saúde. Estima-se também que em 2015 tenham morrido 383 mil pessoas devido a esta patologia (OMS, 2017^a).

A asma brônquica é desencadeada pela liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, a acetilcolina, os leucotrienos e as prostaglandinas ou pela exposição a agentes alergénicos específicos, o que leva à broncoconstrição aguda (S. Harold, 2003).

Os OEs possuem potencial atividade terapêutica para o tratamento da asma através da modulação da liberação de fatores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-8), da citocina dos linfócitos Th17 (IL-17), de fatores anti-inflamatórios (IL-10), das citocinas dos linfócitos Th1 (IFN- γ , IL-2, IL-12) e Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) e da supressão da acumulação de células inflamatórias (Gandhi *et al.*, 2019). O timol e o carvacrol, principais constituintes presentes nos OEs de géneros como *Origanum* e *Thymus*, já demonstraram a capacidade de interferir com fatores transcricionais que regulam a inflamação, reduzindo a produção de IL-2 e IFN- γ (Gholijani *et al.*, 2015, 2016).

Um trabalho de Sharma, Rasal e Joshi (2017) avaliou a atividade do OE de *Mentha arvensis* L. (hortelã-japonesa) na broncoconstrição induzida por histamina em porquinhos-da-índia e murganhos albinos sensibilizados com ovalbumina (OVA). O OE, constituído principalmente por mentol (72,6%), mentona (8,5%), limoneno (3,3%) e acetato de mentilo (2,4%), revelou um efeito supressor dos eosinófilos e da IgE, indicando atividade antialérgica, bem como inibição dos neutrófilos no lavado bronco-alveolar (LBA) e das alterações inflamatórias no tecido pulmonar, indicando atividade anti-inflamatória (Sharma, Rasal e Joshi, 2017).

Thymus camphoratus Hoffmanns. & Link. e *Tymus carnosus* Boiss. são plantas amplamente utilizadas em Portugal para o tratamento de inflamação do trato respiratório, sendo a última também usada devido às suas propriedades antitússicas. O OE de *T. carnosus* possui elevadas quantidades de borneol e canfeno, enquanto que o OE de *T. camphoratus* é rico em 1,8-cineol e borneol. Os resultados de um estudo de Zuzarte *et al.* (2018) mostram que ambos os OEs são capazes de inibir significativamente a produção de NO sem afetar a viabilidade dos macrófagos e que são mais ativos do que os seus constituintes isoladamente, o que indica que a sua bioatividade pode resultar de um efeito sinérgico entre alguns compostos, inclusive aqueles que se encontram no OE em menor quantidade (Zuzarte *et al.*, 2018).

O OE de *T. camphoratus* apresentou um efeito superior ao OE de *T. carnosus* na inibição da expressão de NO (em concentrações tão baixas quanto 0,16 μ L/mL), com a inibição concomitante da expressão de duas proteínas pró-inflamatórias cruciais, a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e a ciclooxigenase-2 (COX-2). Para as misturas de 1,8 cineol (29%) e borneol

(20%), verificou-se que a atividade correspondia à do 1,8-cineol isolado, sugerindo a sua contribuição efetiva para a atividade do OE de *T. camphoratus* (Zuzarte *et al.*, 2018).

Um estudo conduzido por Ma *et al.* (2015), utilizando um modelo de rato de inflamação pulmonar induzida pelo fumo do cigarro, avaliou os efeitos anti-inflamatórios do linalol. O fumo do tabaco induz a inflamação pulmonar através da infiltração de células inflamatórias como citocinas e quimiocinas e o linalol foi capaz de inibi-las através da supressão da ativação do NF-kB de forma dose-dependente (Ma *et al.*, 2015).

O OE das sementes de *Nigella sativa* L., vulgarmente conhecida por cominho-preto, é rico em timoquinona (2-isopropil-5-metilbenzo-1,4-quinona). A timoquinona apresenta forte atividade antioxidante, por sequestro de espécies reativas de oxigénio (ROS), e anti-inflamatória (Ali e Blunden, 2003). Darakhshan *et al.* (2015) administraram uma injeção intraperitoneal de timoquinona cinco dias antes da exposição de murganhos a OVA, o que atenuou a inflamação alérgica das vias aéreas por inibição da COX-2 e da produção de PGD₂. Verificou-se ainda uma diminuição da produção de células Th₂, de fluido BAL e de eosinófilos no tecido pulmonar (Darakhshan *et al.*, 2015).

Para além do timol, carvacrol, mentol, mentona, limoneno, acetato de mentilo, borneol, canfeno, 1,8-cineol, linalol e timoquinona, existem inúmeros outros constituintes de OEs descritos na literatura como detentores de atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, podendo vir a ser aplicados no tratamento de diversas doenças inflamatórias como a asma.

3.4. Atividade antiviral

Existem vários estudos que analisam a atividade antiviral de OEs de diversas plantas como a hortelã-pimenta, o eucalipto e o chá-verde, entre outras. Assim, está descrito que alguns OEs conseguem inibir a expressão génica e/ou inibir a replicação viral, através de vários mecanismos como a interferência com o envelope viral, impedindo a adsorção do vírus às células hospedeiras (Rault e Karuppayil, 2014; Pusztai *et al.*, 2010).

O vírus H9N2 é considerado um possível candidato para a próxima pandemia de gripe em humanos. Apesar do subtipo H9N2 não ser altamente patogénico, foi capaz de induzir sintomas significativos da doença com manifestações respiratórias, perdas económicas severas e até mortalidade em pintos (Shayeganmehr *et al.*, 2018).

Foi avaliado o efeito do OE de *Z. multiflora* sobre a taxa de replicação do vírus H9N2 em órgãos-alvo por PCR (Polymerase Chain Reaction) em tempo real. Criaram-se seis grupos: dois deles expostos ao OE de *Z. multiflora* antes do contato com o vírus, mais dois grupos expostos ao OE (na mesma dosagem) mas após contacto com o vírus, um grupo a quem foi administrada amantadina (usada na profilaxia viral devido à sua capacidade seletiva de inibir certas viroses, como a gripe aviária) após exposição ao vírus e um grupo de controlo. Os grupos que receberam o OE de *Z. multiflora* tanto antes como após a exposição ao vírus H9N2, bem como o grupo tratado com o fármaco, apresentaram uma diminuição na replicação viral no trato respiratório comparativamente ao grupo de controlo e, portanto, os resultados refletem um efeito positivo deste OE que foi capaz de atenuar os sintomas clínicos (Shayeganmehr *et al.*, 2018).

Os componentes mais abundantes do OE do estudo supramencionado foram o timol (47,33%), o carvacrol (21,91%), o p-cimeno (8,57%), o terpineno (4,21%) e o e-cariofileno (3,00%). Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos que receberam o OE em várias dosagens nem na replicação viral entre os grupos que receberam o OE antes ou depois de serem expostos ao vírus. Para além disso, todos os grupos em que foi usado o OE mostraram inibição da replicação viral, o que demonstra o efeito terapêutico do OE contra a infeção pelo vírus H9N2 em pintos e constitui uma possível alternativa à amantadina, usada ilegalmente em alguns países para a terapêutica da gripe aviária (Shayeganmehr *et al.*, 2018).

O 1,8-cineol constitui o principal componente dos OEs de eucalipto (49,07 a 83,59%) e encontra-se presente em muitos outros OEs, tal como já referido anteriormente (Sebei *et al.*, 2015). Um estudo de Li *et al.* (2017^a) investigou se a administração concomitante por via intranasal de 1,8-cineol com a vacina contra a gripe poderia fornecer proteção cruzada contra a infeção pelo vírus da gripe num modelo de rato. Num estudo anterior dos mesmos autores, havia sido confirmado que o 1,8-cineol é capaz de inibir o NF-kB, reduzir as citocinas pró-inflamatórias e aliviar as alterações patológicas da pneumonia viral em murganhos infetados pelo vírus. Os murganhos que receberam a vacina da gripe e aos quais foi administrado o 1,8-cineol mostraram um maior tempo de sobrevivência, menor inflamação, menor perda de peso e menor taxa de mortalidade, resultado do aumento da produção de anticorpos IgG específicos para o vírus *Influenza*, indução de respostas de s-IgA na mucosa da cavidade nasal (local de inoculação da vacina), melhoria na expressão de linfócitos intraepiteliais no trato respiratório superior e promoção da maturação de células dendríticas e da expressão de moléculas co-estimulatórias no sangue periférico (Li *et al.*, 2017^a).

Estes resultados sugerem que o eucaliptol (12,5 mg/kg) confere proteção cruzada contra o vírus Influenza quando co-administrado com a vacina inativada (única disponível em Portugal) num modelo de murganho. Isto potencia o interesse na terapêutica adjuvante com OEs também em seres humanos, pois embora a vacinação seja o meio mais eficiente de proteção contra a gripe, as vacinas têm baixa eficácia na proteção contra estirpes pandémicas devido à variabilidade antigénica do vírus – alterações *drift* (menores) e *shift* (maiores) (Li et al., 2017^a).

O OE das partes aéreas de *Mosla dianthera* (Buch.-Ham. ex Roxb.) Maxim., rico em sesquiterpenos fenólicos e compostos aromáticos, também se mostrou capaz de inibir significativamente a replicação do vírus Influenza (tipo A) e a pneumonia induzida pelo mesmo vírus, através do decréscimo da produção de citocinas como o interferão e a IL-4, bem como da estimulação da atividade antioxidante do tecido pulmonar (Wu et al., 2012).

4. Composição química dos óleos essenciais Versus. atividade(s) terapêutica(s)

Os OEs que constam na tabela seguinte (tabela I) são fundamentalmente constituídos por terpenos (monoterpenos e sesquiterpenos) e obtidos maioritariamente de plantas da família *Lamiaceae*. Apesar de ser possível extrair OEs de várias partes das plantas, nomeadamente, folhas, flores, raízes, caules, cascas, sementes e frutos, entre outras, os OEs abordados foram extraídos sobretudo das folhas.

Por comparação de estudos com plantas do mesmo género (*Thymus*, *Artemisia*, *Eucalyptus* e *Origanum*, por exemplo), é notável que a constituição e, conseqüentemente, a atividade biológica exercida pelos OEs de espécies distintas pode diferir substancialmente.

Isto verifica-se devido à grande variabilidade química que pode existir na composição de OEs de plantas da mesma espécie resultante de fatores exógenos como, por exemplo, a localização geográfica, as condições climáticas, o modo de cultivo e colheita do material vegetal, a parte da planta utilizada, o método de extração e até a própria hora da colheita (como descrito para *C. sonderianus*).

Apesar de serem relatados diversos tipos de atividade, a atividade antibacteriana é claramente a mais estudada, possivelmente devido ao interesse e necessidade de encontrar alternativas terapêuticas eficazes e seguras para combater as infeções por bactérias que desenvolveram resistência a antibióticos e representam, cada vez mais, uma ameaça à saúde pública.

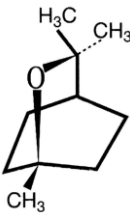
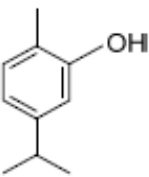
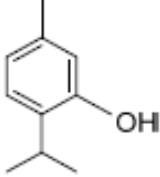
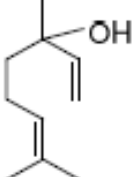

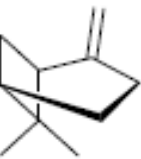
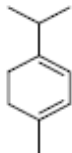
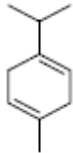
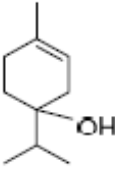
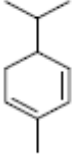
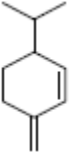
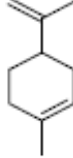
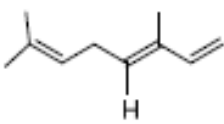
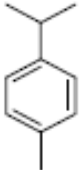
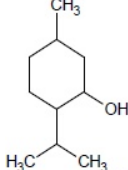
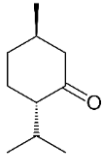
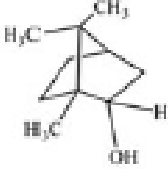
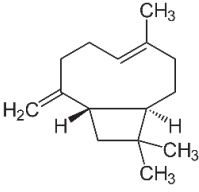
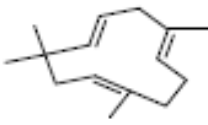
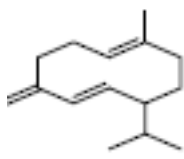
Tabela 1: Atividades terapêuticas de óleos essenciais no sistema respiratório.

Nome científico	Nome vulgar	Parte da planta	Principais constituintes do OE	Ações terapêuticas	Referências
<i>Melaleuca alternifolia</i> (L.) (Maiden & Betche) Cheel	Árvore-do-Chá	Folhas	Terpinen-4-ol (35,4%), 1,8-cineol (15,2%), α -pineno (12,4%), γ -terpineno (9,8%), α -terpineol (8,1%), o-cimeno (6,3%), α -terpineno (2,8%), d-limoneno (2,3%), aromadendreno (1,9%), β -pineno (1,8%), terpinoleno (1,6%), ledeno (1,1%), globulol (0,8%) e 1,4-cineol (0,5%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> meticolina resistentes)	Oliva et al., 2018
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill & Perry	Cravinho/ Cravo-da-Índia		Eugenol (66,9%), γ -terpineno (3,2-6,5%), p-cimeno (3,2-27,9%), mentona (19,8%) e β -cariofileno (1,3-26,5%)		
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume / <i>Cinnamomum verum</i> J.Presl	Canela	Casca	Trans-cinamaldeído (45,9%), γ -terpineno (3,2-6,5%), p-cimeno (3,2-27,9%), mentona (19,8%) e β -cariofileno (1,3-26,5%)	Antibacteriano (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>)	Ács et al., 2018
<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle	Citronela		Citronelal (42,3%), limoneno (12,8%) e nerol (12,9%)		
<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinheiro-Silvestre/ Pinheiro-da-Escócia		α -pineno (26,1%), β -pineno (18,0%) e limoneno (17,0%)		
<i>Eucalyptus globulus</i> (L.) Labill.	Eucalipto-comum/ Eucalipto-da-Tasmânia	Folhas	1,8-cineol (91,0%), γ -terpineno (3,2-6,5%), p-cimeno (3,2-27,9%), mentona (19,8%) e β -cariofileno (1,3-26,5%)		
<i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh.	Eucalipto-Vermelho	Folhas Frutos	p-cimeno (42,1%), 1,8-cineol (14,1%), α -pineno (12,7%) e α -terpinol (10,7%) 1,8-cineol (34,5%), p-cimeno (30,0%), α -terpinol (15,1%) e α -pineno (9,0%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus sp.</i>)	Dogan et al., 2017
<i>Mentha arvensis</i> L.	Hortelã-Japonesa		Mentol (72,6%), mentona (8,5%), limoneno (3,3%) e acetato de mentilo (2,4%)	Broncodilatador, anti-inflamatório (porquinho-da-índia e murganho)	Sharma et al., 2017
<i>Mentha × piperita</i> (pro. sp.) L.	Hortelã-Pimenta		Mentol (27,2%), γ -terpineno (3,2-6,5%), p-cimeno (3,2-27,9%), mentona (19,8%) e β -cariofileno (1,3-26,5%)	Antibacteriano (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>), antiespasmódico (traqueia de rato) e expectorante	Ács et al., 2018; Sousa et al., 2010
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Equinácea/ Flor-de-Cone	Folhas	Germacreno D (18,1%), naftaleno (7,8%), óxido de cariofileno (11,3%), α -felandreno (6,9%), α -cadinol (9,1%) e cariofileno (4,5%)	Antimicrobiano (<i>Haemophilus influenzae</i>),	Nyalambisa et al., 2017

		Raízes	Germacreno D (20,3%), naftaleno (6,4%), óxido de cariofileno (12,2%), α -felandreno (6,6%), α -cadinol (5,9%) e cariofileno (4%)	imunomodulador e antiviral	
		Flores	Germacreno D (4,8%), α -felandreno (4,3%), ácido palmítico (8,3%), nerolidol (6,6%), α -pineno (5,1%) e β -pineno (4,1%)		Holla et al., 2005
<i>Ferula vesceritensis</i> Coss. & Durieu ex Batt. & Trab.		Folhas	5,9-tetradecadieno (24,72%), germacreno D (24,51%), farneseno (8,57%) e a-bisaboleno (8,57%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Klebsiella pneumonia</i>)	Zellagui, Gherraf e Rhouati, 2012
<i>Artemisia asiatica</i> (Pamp.) Nakai ex Kitam.	Artemisia	Folhas	Piperitona, (z)-davanona, p-cimeno e 1,8-cineol	Antibacteriano (<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Xu et al., 2017
<i>Artemisia kermanensis</i> Podlech	Artemisia	Partes aéreas	α -tujona (13,83%), cânfora (10,23%) e p-menta-1,5-dien-8-ol (4,38%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Klebsiella pneumonia</i>)	Gavanji et al., 2014
<i>Lavandula officinalis/angustifolia</i> Mill.	Lavanda/Alfazema	Partes aéreas	Acetato de linalila (27,54%), linalol (27,21%), 1,8-cineol (12,01%), cânfora (9,16%), verbenona (8,47%), α -pineno (7,58%), timol (6,23%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Klebsiella pneumonia</i>)	Gavanji et al., 2014;
<i>Zataria multiflora</i> Boiss.		Partes aéreas	Timol (33.05%), carvacrol (25.88%) e p-cimeno (11.34%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Klebsiella pneumonia</i>), antiviral (H9N2 em frangos) e anti-inflamatório	Gavanji et al., 2014; Shayeganmehr et al., 2018; Kianmehr et al., 2017
<i>Origanum vulgare</i> L.	Orégão	Folhas	γ -terpineno, terpinen-4-ol e trans-sabineno hidratado	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus Pyogenes</i>)	Grondona et al., 2014
<i>Origanum majorana</i> L.	Manjerona doce	Folhas	α e β -pineno, canfeno, sabineno, α e β -felandreno, p-cimeno, limoneno, β ocimeno, -terpineno, γ -terpinoleno, α -terpineno, carvona e citronelol	Antioxidante e antimicrobiana (<i>Moraxella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Bina e Rahimi, 2016
<i>Agastache mexicana</i> (Kunth) H.P.Kelsey & Dayton	Hissopo gigante mexicano	Partes aéreas	Estragol (80.28%), D-limoneno (17,56%) e antranilato de linalila (2,16%)	Antiespasmódico (traqueia de porquinho-da-índia)	Navarrete et al., 2016
<i>Lippia sidoides</i> Cham.	Alecrim-Pimenta	Folhas	Timol (84,9%), etil-metil-carvacrol (5,33%) e p-cimeno (3,01%)	Antibacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i>)	Veras et al., 2012

<i>Blepharocalyx salicifolius</i> (Kunth) Berg	O. Murta	Folhas	1,8-cineol (38,5%), limoneno (13,1%), β -pineno (9,1%), α -pineno (5,2%), linalol (4,3%), terpinen-4-ol (2,6%), α -terpineol (2,9%) e β -cariofileno (2,3%)	Antitússico, broncodilatador e antiespasmódico	Hernández et al., 2018
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Tomilho/Tomilho-vulgar	Partes aéreas floridas	Timol (10 - 64%), carvacrol (0,4-20,6%), p-cimeno (9,1-22,2%), 1,8-cineole (0,2-14,2%), linalol (2,2-4,8%), borneol (0,6-7,5%), α -pineno (0,9-6,6%) e cânfora (0-7,3%)	Antitússico, antioxidante, antimicrobiano, expetorante, anti-inflamatório e antiespasmódico	Salehi et al., 2018
<i>Thymus carnosus</i> Boiss.	Tomilho-das-praias	Partes aéreas floridas	Borneol (29,0%) e canfeno (19,5%)	Anti-inflamatório e antitússico	Zuzarte et al., 2018
<i>Thymus camphoratus</i> Hoffmanns. & Link.	Tomilho-do-mar	Partes aéreas floridas	1,8-cineol (29,0%) e borneol (20,0%)	Anti-inflamatório	
<i>Thymus daenensis</i> Celak.		Partes aéreas	Timol (53,3%), p-cimeno (25,3%) e timoquinona (6,3%)	Antimicrobiano	Ghaderi et al., 2017
<i>Fritillariae thunbergii</i> Miq.		Bulbo	Ácido n-hexadecanóico (53.46%), o ácido 9,12-octadecadienóico (26.96%), o éster metílico (9.34%) e o ácido oleico	Antitússico e expetorante	Li et al., 2019
<i>Croton sonderianus</i> Muell. Arg.	Marmeleiro preto	Folhas	Colheita do material vegetal às 13h – biciclogermacreno (16,29%), β -felandreno (15,42%), β -cariofileno (13,82%) e α -pineno (9,87%) Colheita do material vegetal às 21h – espatunelol (18,32%), β -cariofileno (14,58%), óxido de cariofileno (8,54%) e 1,8-cineol (8,38%)	Broncodilatador	Pinho-da-Silva et al., 2010
<i>Mosla dianthera</i> (Buch.-Ham. ex Roxb.) Maxim.		Partes aéreas	Elemicina (16,51%), timol (14,77%), β -cariofileno (14,49%), isoelemicina (9,22%), asarona (6,09%) e α -cariofileno (5,26%)	Antiviral	Wu et al., 2012
<i>Plectranthus amboinicus</i> (Lour.) Spreng.	Malvarisco/Hortelã-grande	Folhas	Carvacrol, timol, β -cariofileno, α -humuleno, γ -terpineno, p-cimeno, α -terpineol e β -selineno	Antibacteriano, broncodilatador e expetorante	Arumugam, Swamy e Sinniah, 2016
<i>Salvia santolinifolia</i> Boiss.		Folhas	α -pineno (13,86%), β -cariofileno (3,81%), limoneno (3,70%), L-borneol (3,70%), α -humuleno (2,36%) e eugenol (1,58%)	Antibacteriano (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	Nadir et al., 2013
<i>Juniperus rigida</i> Siebold & Zucc.	Zimbrotemplo	Folhas	Cariofileno (13,11%), α -cariofileno (11,72%), óxido de cariofileno (10,34%), trans-nerolidol (6,57%) e germacreno D (6,52%)	Antibacteriano (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	Meng et al., 2016

Tabela 2: Estruturas moleculares de alguns dos compostos mais abundantes nos OEs com potencial terapêutico no âmbito de afeções respiratórias. Adaptado de Juergens (2014), Arumugam, Swamy e Sinniah (2016) e Sharifi-Rad *et al.* (2018).

1,8-cineol	carvacrol	timol	linalol
			
α -pineno	β -pineno	α -terpineno	γ -terpineno
			
terpinen-4-ol	α -felandreno	β -felandreno	limoneno
			
o-cimeno	p-cimeno	mentol	mentona
			
borneol	β -cariofileno	humuleno	germacreno D
			

5. Toxicidade dos Óleos Essenciais

A regulamentação de um OE depende do uso descrito na rotulagem de comercialização do produto, incluindo a via de administração. Uma vez que a FDA classificou os OEs como cosméticos, estes devem destinar-se ao uso tópico, pelo que não podem ser feitas alegações terapêuticas nem incitado o seu uso interno. A menos que um produto se qualifique como medicamento, a FDA apenas pode fazer uma regulamentação retrospectiva, isto é, não é avaliada a sua eficácia e segurança antes de poderem ser comercializados e apenas é possível agir se o distribuidor afirmar de algum modo que se trata de um medicamento ou se os dados disponíveis indicarem que não são seguros (Ventola, 2010; Manion e Widder, 2017).

O mecanismo de ação de muitos OEs não visa exclusivamente agentes patogénicos, pelo que pode afetar as células eucarióticas de modo reversível ou irreversível (Carson, Hammer e Riley, 2006). Nalguns casos, esta citotoxicidade pode até conduzir à apoptose, necrose e falência de órgãos, pelo que é crucial a utilização segura dos OEs, respeitando os limites de ingestão diária definidos pelas entidades competentes, quando disponíveis, caso sejam administrados internamente (Brochot *et al.*, 2017).

A via de administração dos OEs também pode influenciar a sua toxicidade. A timoquinona, composto bioativo do OE das sementes de *N. sativa*, causou sinais de toxicidade em ratos que receberam este composto por via intraperitoneal, relacionados com pancreatite aguda. Por sua vez, ratos que receberam a timoquinona por via oral apresentaram toxicidade transitória. Tal sucedeu porque, enquanto que no caso da administração intraperitoneal se verifica absorção total na circulação sistémica, na administração oral ocorre biotransformação no trato gastrointestinal ou metabolização no fígado (Darakhshan *et al.*, 2015).

Existem vários estudos nos quais foram descritas reações alérgicas a OEs, sobretudo com a aplicação tópica dos mesmos (Ali *et al.*, 2015). O uso do OE de tomilho, por exemplo, pode causar reações alérgicas mesmo quando diluído, levando ao surgimento de dermatite ou inflamação da pele (Nardelli *et al.*, 2009).

Por sua vez, alguns OEs podem ser contraindicados para alguma faixa etária ou perante determinadas condições fisiológicas. O OE das folhas da manjerona doce (*Origanum majorana* L.), por exemplo, não deve ser utilizado por lactantes e grávidas (propriedades emenagogas), embora tenha demonstrado uma grande margem de segurança em testes realizados em murganhos (Bina e Rahimi, 2016).

Um estudo experimental prospetivo desenvolvido por Levy *et al.* (2018) avaliou o impacto da exposição a OEs em asmáticos. Para tal, utilizou-se um difusor para “purificar” o ambiente com quarenta e um OEs e avaliou-se o efeito da exposição ao mesmo em doentes com asma alérgica leve ou moderada durante um mês, tendo-se concluído que a exposição ao *spray* com vários OEs não melhorou a inflamação das vias aéreas destes indivíduos. Porém, este estudo apresentou várias limitações, nomeadamente, não terem sido medidas as concentrações emitidas pelo *spray* e, deste modo, não se saber exatamente os níveis a que cada indivíduo foi exposto. Noutro estudo caso-controlo, inferiu-se que a exposição ao terpeno limoneno pode causar hiperresponsividade brônquica e a exposição ao α -pineno e carenos ($\delta 2$, $\delta 3$), pode provocar uma redução no pico de fluxo expiratório (Levy *et al.*, 2018).

Os OEs podem apresentar ainda genotoxicidade e mutagenicidade, como exemplificado através da aplicação de elevadas concentrações de carvacrol (presente em muitos OEs) numa linha celular intestinal, que foi capaz de danificar o ADN ao nível das purinas (Llana-Ruiz-Cabello *et al.*, 2015).

Apesar da composição multicomponente de alguns OEs ser um benefício para determinado tipo de atividade como, por exemplo a diminuição da resistência bacteriana quando utilizados como antibacterianos, assim como o efeito sinérgico que se verifica entre os constituintes de alguns óleos, existem situações em que é preferível a utilização de substâncias isoladas. A ingestão de OE de eucalipto pode, embora raramente, causar sintomas neurológicos e convulsões. Por sua vez, o cineol mostrou ser bem tolerado devido à sua estrutura saturada, sendo preferível a sua utilização em detrimento de formulações com múltiplos componentes do OE, nomeadamente os insaturados, que tendem a ligar-se ao oxigénio e a formar hidroperóxidos, podendo provocar reações adversas (Juergens, 2014).

Embora existam diversos estudos que avaliam a efetividade dos OEs *in vitro*, os dados sobre a sua utilização *in vivo* (em animais) ou na prática clínica são escassos. Apesar de alguns OEs apresentarem uma boa atividade antimicrobiana, por exemplo, é possível que o uso concomitante com um antibiótico exerça uma ação antagónica. Assim, a interação com medicamentos deve também ser avaliada para evitar interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmica (Kon e Rai, 2012; van Vuuren, Suliman e Viljoen, 2009).

É extremamente importante realizar-se uma avaliação do tempo mínimo de exposição e da concentração ideal para a eficácia dos OEs antes da sua utilização na prática clínica, por forma a desenvolver um uso seguro e eficaz dos mesmos (Inouyea, Takizawab e Yamaguchi, 2001).

6. Desafios/limitações da utilização de óleos essenciais e perspectivas futuras

Está disponível muita informação sobre a segurança, eficácia e uso de OEs. Contudo, esta não fornece uma visão ampla e prática, uma vez que é geralmente limitada a patologias específicas, aos OEs na totalidade ou a compostos isolados dos mesmos (Manion e Widder, 2017). Para além disso, os ensaios são muitas vezes executados *in vitro* sob diferentes condições, pelo que os resultados obtidos podem ser bastante diferentes e, portanto, torna-se extremamente difícil estabelecer comparações (Ács *et al.*, 2018).

Os OEs possuem características diferentes na fase líquida e na fase gasosa, o que se traduz em atividades biológicas distintas. No caso das ITRs é importante que sejam desenvolvidos mais estudos na fase gasosa, pois os compostos voláteis dos OEs podem passar através da via aérea e atuar diretamente no local afetado. No entanto, é necessário que se criem métodos *standard* (que não estão definidos atualmente) para avaliação *in vitro* na fase gasosa, por forma a que seja possível comparar resultados de diferentes investigações (Ács *et al.*, 2018).

Devido ao caráter lipofílico/hidrofóbico dos OEs, é também indispensável o desenvolvimento de dispositivos efetivos e economicamente viáveis para que as formulações possam atingir o trato respiratório de modo adequado e exercer a atividade expectável (Ács *et al.*, 2018). Têm sido estudadas formas para uma administração mais eficiente dos OEs. A título de exemplo, foram testados inaladores de pó seco para o tratamento de pneumonia bacteriana em ratos causada por *A. baumannii* com o OE de *M. alternifolia* (L.). A volatilidade e instabilidade deste OE tornam desafiante o desenvolvimento de formulações, pelo que se recorreu à formação de complexos com ciclodextrinas (oligossacarídeos cíclicos com uma superfície externa hidrofílica e uma cavidade central lipofílica). A utilização destes complexos (OE-b-ciclodextrina) permite transformar produtos líquidos em pós, estabilizá-los e melhorar a sua solubilidade em meios aquosos, conferindo-lhes, assim, inúmeras vantagens: portabilidade, maior estabilidade, menor volatilização, menor irritação local (não se verificou qualquer irritação tecidual após administração pulmonar), possibilidade de autoadministração, elevada deposição pulmonar e, conseqüentemente, um bom efeito farmacológico (Li *et al.*, 2017^b).

Neste estudo de Li *et al.* (2017^b), o complexo OE-b-ciclodextrina revelou maior efeito antibacteriano do que o OE isolado e um efeito semelhante ao da penicilina. Os mecanismos envolvidos consistiram no bloqueio do recrutamento de leucócitos e neutrófilos, na regulação

negativa de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , a IL-1b e a IL-6 e na inibição da expressão da COX-2 (Li *et al.*, 2017^b).

As nanoemulsões constituem outro sistema de libertação de fármacos com algumas vantagens, sendo que a incorporação de OEs nesses sistemas permite superar problemas como a sua dispersividade na água. A atividade do OE de *Thymus daenensis* Celak., incorporado em nanoemulsões, foi testada contra as bactérias *P. aeruginosa*, *H. influenza* e *S. pneumoniae* por Ghaderi *et al.* (2017). Apesar de se ter verificado uma melhor atividade antibacteriana das nanoemulsões em comparação com apenas o OE contra *H. influenzae* e *P. aeruginosa* (bactérias de Gram-negativo), a atividade contra *S. pneumoniae* (bactéria de Gram-positivo) foi semelhante. A maior atividade da nanoemulsão contra as bactérias de Gram-negativo deve-se ao facto de estas possuírem porinas na membrana celular que permitem que substâncias hidrofílicas (neste caso, gotículas de OE revestidas por emulsificante) atravessem a parede celular. Contudo, este tipo de sistema apresenta problemas de estabilidade, uma vez que o tamanho médio das gotas de óleo aumenta com o tempo, o que pode conduzir à coalescência e posterior separação de fases (Ghaderi *et al.*, 2017).

A utilização de nanopartículas poliméricas é outro modo de transportar diretamente os OEs para o local da infeção, sendo que o reduzido tamanho das partículas e, conseqüentemente, a maior área de contacto, permite um aumento da sua atividade (Kon e Rai, 2012).

7. Conclusão

Os OEs são utilizados como fármacos ativos ou como adjuvantes na preparação de medicamentos, tanto na medicina convencional como em sistemas complementares. Dada a complexidade da sua composição, torna-se necessária a sensibilização para os potenciais efeitos adversos dos mesmos, nomeadamente o risco de toxicidade e possíveis interações com outros fármacos (Cavaleiro, 2007).

É imprescindível ter em consideração a variabilidade química dos OEs. Os diferentes padrões de acumulação dos constituintes bioativos nas diversas partes das plantas devem-se a parâmetros como a localização geográfica, o modo e estágio de colheita do material vegetal, o método de extração, a técnica de identificação, entre muitos outros fatores. Estas diferenças a nível qualitativo e quantitativo têm impacto na ação desempenhada pelos mesmos, sendo evidente a necessidade de padronização dos OEs para garantir o seu uso seguro e eficaz (Arumugam, Swamy e Sinniah, 2016).

O elevado número de publicações sobre OEs em motores de busca como o PubMed demonstra o grande interesse pelas suas potencialidades, destacando-se o estudo da sua atividade antibacteriana. Esta poderá conduzir a alternativas terapêuticas contra as bactérias que desenvolveram resistência a antibióticos, sendo que um dos fatores responsáveis por esse potencial se trata da sua composição multicomponente (Kon e Rai, 2012).

Atualmente existe alguma confusão em torno do conceito “aromaterapia”. A utilização de OEs tópica ou internamente é considerada fitoterapia, sendo que a aromaterapia consiste na utilização dos compostos voláteis dos OEs por via inalatória. Esta distinção nem sempre é feita corretamente, inclusive em trabalhos de investigação, o que agrava a falta de conhecimento atual da real eficácia dos OEs em contexto clínico (Schneider, Singer e Singer, 2019).

Existem várias empresas que produzem e comercializam OEs, devendo a FDA e os consumidores estarem atentos a possíveis situações de fraude como, por exemplo, não serem comprovadamente seguros e eficazes para os usos a que se destinam, o que pode provocar efeitos graves e até levar a atrasos na obtenção de diagnósticos e tratamentos adequados (FDA, 2017).

As utilizações terapêuticas que são atribuídas aos OEs nem sempre coincidem com aquelas conhecidas para as plantas de que estes derivam. Para além disso, os dados acerca da segurança do uso prolongado de OEs são muito escassos, pelo que é necessário a realização

de mais estudos de boa qualidade metodológica que explorem não só as suas potencialidades terapêuticas, mas também a possível toxicidade (Cavaleiro, 2007; Manion e Widder, 2017).

Assim, são necessários mais estudos *in vitro* e ensaios clínicos para calcular as doses efetivas de OEs, determinar as interações entre os componentes e revelar a sua possível toxicidade para que seja possível uma utilização eficaz e segura dos mesmos. É também de extrema importância a normalização dos métodos de obtenção dos OEs, de análise e da padronização da sua composição devido à variabilidade química relatada (Ács *et al.*, 2018).

8. Referências Bibliográficas

ÁCS, K., BALÁZS, V. L., KOCSIS, B., BENCSIK, T., BÖSZÖRMÉNYI, A. e HORVÁTH, G. - **Antibacterial activity evaluation of selected essential oils in liquid and vapor phase on respiratory tract pathogens.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 18, 1 (2018).

ALI, B. H. e BLUNDEN, G. - **Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*.** *Phytotherapy Research*. 17 (2003) 299-305.

ALI, B., AL-WABEL, N. A., SHAMS, S., AHAMAD, A., KHAN, S. A. e ANWAR, F. - **Essential oils used in aromatherapy: A systemic review.** *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 5, 8 (2015), p. 601-611.

ALLAWZI, M., ALLABOUN, H. e ALMASRI, A. - **CO₂ Supercritical Extraction of Essential Oil of Jordanian Rosemary.** *Journal of AOAC International*. 102, 2 (2019), p. 662-665.

ARUMUGAM, G., SWAMY, M. K. e SINNIHAH, U. R. - ***Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng: Botanical, Phytochemical, Pharmacological and Nutritional Significance.** *Molecules*. 21, 4 (2016), p. 369.

BINA, F. e RAHIMI, R. - **Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities.** *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 22, 1 (2017), p. 175-185.

BROCHOT, A., GUILBOT, A. I., HADDIOUI, L. e ROQUES, C. - **Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends.** *MicrobiologyOpen*. 6, 4 ((2017).

CARSON, C. F., COOKSON, B. D., FARRELLY, H. D. e RILEY, T. V. - **Susceptibility of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 35, 3 (1995), p. 421-424.

CARSON, C. F., HAMMER, K. A. e RILEY, T. V. - ***Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties.** *Clinical Microbiology Reviews*. 19, (2006), p. 50-62.

CAVALEIRO, C. - **Plantas aromáticas e óleos essenciais em farmácia e medicina.** In FIGUEIREDO A. C., BARROSO, J. G. e PEDRO, L. G.. (Eds) - *Potencialidades e*

Aplicações das Plantas Aromáticas e Medicinais. Curso Teórico-Prático, Edição Centro de Biotecnologia Vegetal – Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal, 2007, 3ª Edição, ISBN: 978-972-9348-16-7, p. 55-62.

COTS, J. M., ALÓS J. I., BÁRCENA, M., BOLEDA, X., CAÑADA, J. L., GÓMEZ, N., MENDOZA, A., VILASECA, I. e LLOR, C. - **Recommendations for management of acute pharyngitis in adults**. *Atención Primaria*. 47, 8 (2015), p. 532-543.

DARAKHSHAN, S., BIDMESHKIPOUR, A., HOSSEINZADEH-COLAGAR, A. e SISAHTNEZHAD, S. - **Thymoquinone and its therapeutic potentials**. *Pharmacological Research*. 95-96, (2015), p. 138-58.

DELMOTTE, P., RESSMEYER, A. R., BAI, Y. e SANDERSON, M. J. - **Mechanisms of airway smooth muscle relaxation induced by beta2-adrenergic agonists**. *Frontiers in Bioscience* 15, (2010), p. 750-764.

DOGAN, G., KARA, N., BAGCI, E. e GUR, S. - **Chemical composition and biological activities of leaf and fruit essential oils from *Eucalyptus camaldulensis***. *Zeitschrift für Naturforschung C: Journal of Biosciences*. 72, 11-12 (2017), p. 483-489.

FDA – Food and Drug Administration. **Aromatherapy**. [Consultado a 02/07/2019 às 21h10min]. Disponível em <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-products/aromatherapy>

GANDHI, G. R., VASCONCELOS, A. B. S., HARAN, G. H., CALISTO, V. K. S., JOTHI, G., QUINTANS, J. S. S., CUEVAS, L. E., NARAIN, N., JÚNIOR, L. J. Q., CIPOLOTTI, R. e GURGEL, R. Q. - **Essential oils and its bioactive compounds modulating cytokines: A systematic review on anti-asthmatic and immunomodulatory properties**. *Phytomedicine*. (2019).

GAVANJI, S., MOHAMMADIB, E., LARKI, B. e BAKHTARIC, A. - **Antimicrobial and cytotoxic evaluation of some herbal essential oils in comparison with common antibiotics in bioassay condition**. *Integrative Medicine Research*. 3, 3 (2014), p. 142-152.

GHADERI, L., MOGHIMI, R., ALIAHMADI, A., MCCLEMENTS, D. J. e RAFATI, H. - **Development of antimicrobial nanoemulsion-based delivery systems against selected pathogenic bacteria using a thymol-rich *Thymus daenensis* essential oil**. *Journal of Applied Microbiology*. 123, 4 (2017), p. 832-840.

GHOLIJANI, N., GHARAGOZLOO, M., FARJADIAN, S. e AMIRGHOFAN, Z. - **Modulatory effects of thymol and carvacrol on inflammatory transcription factors**

in lipopolysaccharide-treated macrophages. *Journal of Immunotoxicology.* 13, (2016), p. 157-164.

GHOLIJANI, N., GHARAGOZLOO, M., KALANTAR, F., RAMEZANI, A. e AMIRGHOFAN, Z. - **Modulation of cytokine production and transcription factors activities in human jurkat T cells by thymol and carvacrol.** *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* 5, (2015), p. 653-660.

GRONDONA, E., GATTI, G., LÓPEZ, A. G., SÁNCHEZ, L. R., RIVERO, V., PESSAH, O., ZUNINO, M. P. E PONCE, A. A. - **Bio-efficacy of the Essential Oil of Oregano (*Origanum vulgare Lamiaceae. Ssp. Hirtum*).** *Plant Foods for Human Nutrition.* 69, 4 (2014), p. 351-357.

GROOT, A. C. e SCHMIDT, E. - **Essential Oils, Part III: Chemical Composition.** *Dermatitis.* 27, 4 (2016), p. 161-169.

HERNÁNDEZ, J. J., RAGONE, M. I., BONAZZOLA, P., BANDONID, A. L. e CONSOLINIA, A. E. - **Antitussive, antispasmodic, bronchodilating and cardiac inotropic effects of the essential oil from *Blepharocalyx salicifolius* leaves.** *Journal of Ethnopharmacology.* 210, (2018), p. 107-117.

HOLLA, M., VAVERKOVA, S., FARKAS, P., E TEKEL, J. - **Content of essential oil obtained from flower heads of *Echinacea purpurea* L. and identification of selected components.** *Herba Polonica (Poland).* 51, 3/4 (2005), p. 25-29.

HUDSON, J. B. - **Applications of the phytochemistry *Echinacea purpurea* (purple coneflower) in infectious diseases.** *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* (2011), p. 1-16.

HYLDGAARD, M., MYGIND, T. e MEYER, R.L. - **Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components.** *Frontiers in Microbiology.* 3 (2012) p. 1-24.

INOUEA, S., TAKIZAWAB, T. e YAMAGUCHI, H. - **Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 47, (2001), p. 565-573.

ITIS – Integrated Taxonomic Information System. [Consultado a 15/07/2019 às 19h50min]. Disponível em <https://www.itis.gov/>

JOHNSON, A. P. - **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 66, 4 (2011), p. 43-48.

JUERGENS, U. R. - **Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1,8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases.** *Drug Research.* 64, 12 (2014), p. 638-46.

KIANMEHR, M., HAGHMORAD, D., NOSRATABADI, R., REZAEI, A., ALAVINEZHAD, A. e BOSKABADY, M.H. - **The effect of *Zataria multiflora* on Th1/Th2 and Th17/T regulatory in a mouse model of allergic asthma.** *Frontiers in Pharmacology.* 8, 458 (2017).

KON, K. V. e RAI, M. K. - **Plant essential oils and their constituents in coping with multidrug-resistant bacteria.** *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 10, 7 (2012), p. 775-790.

LEBEL, G., VAILLANCOURT, K., BERCIER, P. e GRENIER, D. - **Antibacterial activity against porcine respiratory bacterial pathogens and in vitro biocompatibility of essential oils.** *Archives of Microbiology.* 201, 6 (2019), p. 833-840.

LEVY, J., NEUKIRCH, C., LARFI, I., DEMOLY, P. e THABUT, G. - **Tolerance to exposure to essential oils in patients with allergic asthma.** *Journal of Asthma.* (2018), p. 1-8

LI, M., ZHU, L., ZHANG, T., LIU, B., DU, L. e JIN, Y. - **Pulmonary delivery of tea tree oil- β -cyclodextrin inclusion complexes for the treatment of fungal and bacterial pneumonia.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 69, 11 (2017^b), p. 1458-1467.

LI, Y., XU, Y-L., LAI, Y-N., LIAO, S-H., LIU, N. e XU, P-P. - **Intranasal co-administration of 1,8-cineole with influenza vaccine provide cross-protection against influenza virus infection.** *Phytomedicine.* 15, 34 (2017^a), p. 127-135.

LLANA-RUIZ-CABELLO, M., GUTIÉRREZ-PRAENA, D., PUERTO, M., PICHARDO, S., JOS, Á. e CAMEÁN, A. M. - **In vitro pro-oxidant/antioxidant role of carvacrol, thymol and their mixture in the intestinal Caco-2 cell line.** *Toxicology In Vitro.* 29, 4. (2015), p. 647-656.

MA, J., XU, H., WU, J., QU, C., SUN, F. e XU, S. - **Linalool inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting NF- κ B activation.** *International Immunopharmacology.* 29, 2 (2015), p. 708-713.

MANION, C. R. e WIDDER R. M. - **Essentials of essential oils**. *American Society of Health-System Pharmacists*. 74, 9 (2017), p.153-162.

MANN, C. M., COX, S. D. e MARKHAM, J. L. - **The outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* NCTC6749 contributes to its tolerance to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil)**. *Letters in Applied Microbiology*. 30, (2000). p. 294-297.

MENG, X., LI, D., ZHOU, D., WANG, D., LIU, Q. e FAN, S. - **Chemical composition, antibacterial activity and related mechanism of the essential oil from the leaves of *Juniperus rigida* Sieb. et Zucc against *Klebsiella pneumoniae***. *Journal of Ethnopharmacology*. 194, (2016), p. 698-705.

MUNAKATA, M., MASAKI, Y., SAKUMA, I., UKITA, H., OTSUKA, Y., HOMMA, Y. e KAWAKAMI, Y. - **Pharmacological differentiation of epithelium-derived relaxing factor from nitric oxide**. *Journal of Applied Physiology*. 69, (1990), p. 665-670.

NARDELLI, A., D'HOOGHE, E., DRIEGHE, J., DOOMS, M. e GOOSSENS, A. - **Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium**. *Contact Dermatitis*. 60, 6 (2009), p. 303-313.

NAVARRETE, A., ÁVILA-ROSAS, N., MAJÍN-LEÓN, M., BALDERAS-LÓPEZ, J. L., ALFARO-ROMERO, A. e TAVARES-CARVALHO, J. C. - **Mechanism of action of relaxant effect of *Agastache mexicana* ssp. *mexicana* essential oil in guinea-pig trachea smooth muscle**. *Pharmaceutical Biology*. 55, 1 (2017), p. 96-100.

NETOPILOVA, M., HOUDKOVA, M., RONDEVALDOVA, J., KMET, V. e KOKOSKA, L. - **Evaluation of in vitro growth-inhibitory effect of carvacrol and thymol combination against *Staphylococcus aureus* in liquid and vapour phase using new broth volatilization chequerboard method**. *Fitoterapia*. 129, (2018), p. 185-190.

NOGUEIRA, M. T. D. e LOURENÇO, J. A. A. - **Óleos Essenciais: A normalização e a sua importância no âmbito do Regulamento Reach**. [Consultado a 07/06/2019 às 17h40min]. Disponível em <http://cbv.fc.ul.pt/PAM/pdfsLivro/TeresaJoao.pdf>

NYALAMBISA, M., OYEMITAN, I., MATEWU, R., OYEDEJI, O., OLUWAFEMI, O., SONGCA, S. e OYEDEJI, A. O. - **Volatile constituents and biological activities of the leaf and root of *Echinacea* species from South Africa**. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 25, 3 (2017), p. 381-386.

OLIVA, A., COSTANTINI, S., ANGELIS, M., GARZOLI, S., BOŽOVIC, M., MASCELLINO, M. T., VULLO, V. e RAGNO, R. - **High Potency of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil against Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacteria and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.** *Molecules*. 23, 10 (2018).

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Asthma.** (2017^b) [Consultado a 18/06/2019 às 18h35min]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Ten threats to global health in 2019.** (2019^a) [Consultado a 05/06/2019 às 19h20min]. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>

ONDR - Observatório Nacional das Doenças Respiratórias. **Panorama das doenças respiratórias em Portugal, 13º relatório, 2018.** [Consultado a 03/06/2019 às 18h35min]. Disponível em https://www.ondr.pt/files/Relatorio_ONDR_2018.pdf

PANAHI, Y., SATTARI, M., BABAIE, A. P., BEIRAGHDAR, F., RANJBAR, R., HEDAIAT, A. e BIGDELIF, M. - **The Essential Oils Activity of *Eucalyptus polycarpa*, *E. largiflorence*, *E. malliodora* and *E. camaldulensis* on *Staphylococcus aureus*.** *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 10, 1 (2011), p. 43-48.

PAPADOPOULOS, C. J., CARSON, C. F., CHANG, B. J. e RILEY, T. V. - **Role of the MexAB-OprM efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa* in tolerance to tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil and its monoterpene components terpinen-4-ol, 1,8-cineole, and alpha-terpineol.** *Applied and Environment Microbiology*. 74, (2008), p. 1932-1935.

PARKER, D. e PRINCE, A. - **Immunopathogenesis of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection.** *Seminars in Immunopathology*. 34, 2 (2012), p. 281-297.

PINHO-DA-SILVA, L., MENDES-MAIA, P. V., GARCIA, T. M. N., CRUZ, J. S., DE MORAIS, S. M., COELHO-DE-SOUZA, A. N., LAHLOU, S. e LEAL-CARDOSO, J. H. - ***Croton sonderianus* essential oil samples distinctly affect rat airway smooth muscle.** *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 17, 10 (2010), p. 721-725.

PUSZTAI, R., ABRANTES, M., SHERLY, J., DUARTE, N., MOLNAR, J. e FERREIRA, M. J. U. - **Antitumor-Promoting Activity of Lignans: Inhibition of Human Cytomegalovirus IE Gene Expression.** *Anticancer Research*. 30, 2 (2010), p. 451-454.

RAUT, J. S. e KARUPPAYIL, S. M. - **A Status Review on the Medicinal Properties of Essential Oils.** *Industrial Crops and Products.* 62, (2014), p. 250-264.

S. HAROLD, N. - **Prospects for antihistamines in the treatment of asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 112,4 (2003), p. 96-100.

SALEHI, B., MISHRA, A. P., SHUKLA, I., SHARIFI-RAD, M., CONTRERAS, M. D. M., SEGURA-CARRETERO, A., FATHI, H., NASRABADI, N. N., KOBARFARD, F. e SHARIFI-RAD, J. - **Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses.** *John Wiley & Sons, Inc.* 32, 9 (2018), p. 1688-1706.

SCHNEIDER, R., SINGER, N. e SINGER, T. - **Medical aromatherapy revisited- Basic mechanisms, critique, and a new development.** *Human Psychopharmacology.* 34, 1 (2019).

SEBEL, K., SAKOUHI, F., HERCHI, W., KHOUJA, M. L. e BOUKHCHINA, S. - **Chemical composition and antibacterial activities of seven *Eucalyptus* species essential oils leaves.** *Biological Research.* 48, (2015), p. 17-22.

SHARIFI-RAD, M., VARONI, E. M., IRITI, M., MARTORELL, M., SETZER, W. N., DEL MAR CONTRERAS M., SALEHI, B., SOLTANI-NEJAD, A., RAJABI, S., TAJBAKHSH, M. e SHARIFI-RAD, J. - **Carvacrol and human health: A comprehensive review.** *Phytotherapy Research.* 32, 9 (2018^a), p. 1675-1687.

SHARMA, S., RASAL, V. P. e JOSHI, P. A. P. R. K. - ***Mentha arvensis* essential oil suppressed airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals.** *Natural Product Research.* 32, 4 (2017), p. 468-472.

SHAYEGANMEHR, A., VASFI MARANDI, M., KARIMI, V., BARIN, A. e GHALYANCHILANGEROUDI, A. - ***Zataria multiflora* essential oil reduces replication rate of avian influenza virus (H9N2 subtype) in challenged broiler chicks.** *British Poultry Science.* 59, 4 (2018), p. 389-395.

SOUSA, A. A. S., SOARES, P. M. G., ALMEIDA, A. N. S., MAIA, A. R., SOUZA, E. P. e ASSREUY, A. M. S. - **Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats.** *Journal of Ethnopharmacology.* 130, (2010), p. 433-436.

TPL – The Plant List. [Consultado a 13/07/2019 às 16h25min]. Disponível em <http://www.theplantlist.org/>

VAN VUUREN, S. F., SULIMAN, S. e VILJOEN, A. M. - **The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials.** *Letters in Applied Microbiology.* 48, 4 (2009), p. 440-446.

VENTOLA, C. L. - **Current issues regarding complementary and alternative medicine (CAM) in the United States. Part 2: regulatory and safety concerns and proposed governmental policy changes with respect to dietary supplements.** *Pharmacy & Therapeutics.* 35, (2010), p. 514-522.

VERAS, H. N. H., RODRIGUES, F. F. G., COLARES, A. V., MENEZES, I. R. A., COUTINHO, H. D. M., BOTELHO, M. A. e COSTA, J. G. M. - **Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol.** *Fitoterapia.* 83, 3 (2012), p. 508-512.

VERDUIN, C. M., HOL, C., FLEER, A., VAN DIJK, H. e VAN BELKUM, A. - ***Moraxella catarrhalis*: from Emerging to Established Pathogen.** *Clinical Microbiology Reviews.* 15, 1 (2002), p. 125-144.

WU, Q-F., WANG, W., DAI, X-Y., WANG, Z-Y., SHEN, Z-H., YING, H-Z. e YU, C-H. - **Chemical compositions and anti-influenza activities of essential oils from *Mosla dianthera*.** *Journal of Ethnopharmacology.* 139, (2012), p. 668-671.

XU, C., LI, G-Y., ZHANG, H., ZU, Y-N., LI, Z-H. e CHEN, J-L. - **Antibacterial activity of *Artemisia asiatica* essential oil against some common respiratory infection causing bacterial strains and its mechanism of action in *Haemophilus influenzae*.** *Microbial Pathogenesis.* 114, (2018), p. 470-475.

ZELLAGUI, A., GHERRAF, N. e RHOUATI, S. - **Chemical composition and antibacterial activity of the essential oils of *Ferula vesceritensis* Coss et Dur. leaves, endemic in Algeria.** *Organic and Medicinal Chemistry Letters.* 2, 31, (2012).

ZUZARTE, M., ALVES-SILVA, J. M., ALVES, M., CAVALEIRO, C., SALGUEIRO, L. e CRUZ, M. T. - **New insights on the anti-inflammatory potential and safety profile of *Thymus carnosus* and *Thymus camphoratus* essential oils and their main compounds.** *Journal of Ethnopharmacology.* 28, 225 (2018), p. 10-17.