



Ana Rita Simões Quinta

Afeções do Trato Respiratório Superior - O Contributo da Fitoterapia

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Simões Quinta

Afeções do Trato Respiratório Superior - O Contributo da Fitoterapia

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Simões Quinta, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011118328 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 10 de julho de 2015.

Assinatura

A Tutora

(Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto)

A Aluna

(Ana Rita Simões Quinta)

Agradecimentos

A realização desta Monografia, apesar do seu carácter individual, só foi possível graças ao contributo, de forma direta ou indireta, de várias pessoas às quais gostaria de dedicar algumas palavras de sincero agradecimento:

Aos meus Pais, pelo apoio incansável e incondicional ao longo dos anos. Obrigada por estarem sempre do meu lado, acreditando em mim e dando-me a força e coragem necessárias para não desistir e atingir os meus objetivos. Sem eles, tudo seria mais difícil!

A todos os meus familiares e amigos pela compreensão, inspiração, amizade e apoio demonstrado.

Ao meu irmão pela ajuda, pelo incentivo e por estar sempre presente na minha vida.

À Professora Doutora Lígia Salgueiro agradeço, dum modo especial, pela constante disponibilidade, atenção, ajuda e orientação prestadas na elaboração desta Monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus docentes, com quem tive o privilégio de contactar, por todos os conhecimentos transmitidos.

Por fim, a todos com quem me cruzei, durante este percurso, um muito obrigada por todos os momentos bons e experiências vividas. São pessoas que levo no coração!

A todos os meus sinceros Agradecimentos!

Rita

Resumo

É, principalmente, no Inverno ou quando há alterações bruscas das condições climáticas que se observa uma grande afluência à Farmácia Comunitária com queixas relacionadas com síndrome gripal e constipação. O presente trabalho aborda vários aspetos relacionados com o uso de plantas medicinais, com fins terapêuticos e/ou preventivos nos sintomas de constipação e gripe. São inúmeras as plantas que podem ser usadas para estes fins, umas credenciadas pelo seu uso tradicional, ao longo dos séculos, outras com eficácia comprovada em ensaios clínicos. Dentro destas, são abordadas, nesta monografia a *Althaea officinalis* L., *Andrographis paniculata* Nees, *Echinacea spp.*, *Eucalyptus globulus* Labill., *Foeniculum vulgare* Miller, *Glycyrrhiza glabra* L., *Hedera helix* L., *Mentha x piperita* L., *Pelargonium sidoides* DC, *Sisymbrium officinalis* (L.) Scop e *Thymus vulgaris* L.. Todas estas plantas possuem ações importantes ao nível do sistema respiratório, nomeadamente, como demulcente, expetorante, antitússica, anti-inflamatória, imunoestimulante, antiviral, antimicrobiana entre outras.

Palavras-chave: plantas medicinais; gripe; constipação; tosse; terapêutica; prevenção.

Abstract

It's mainly in the winter or on days with sudden changes in weather conditions that we can observe a large turnout to pharmacy with complaints related to flu and common cold. This paper discusses various aspects related to the use of medicinal plants for therapeutic and / or preventive purposes in the symptoms of common cold and flu. There are numerous plants that can be used for these purposes, some are accredited by its traditional use over the centuries, others with proven efficacy in clinical trials. Among these, the medicinal plants that will be discussed are *Althaea officinalis* L., *Andrographis paniculata* Nees, *Echinacea spp.*, *Eucalyptus globulus* Labill., *Foeniculum vulgare* Miller, *Glycyrrhiza glabra* L., *Hedera helix* L., *Mentha x piperita* L., *Pelargonium sidoides* DC, *Sisymbrium officinalis* (L.) Scop e *Thymus vulgaris* L.. All these plants have important actions to the respiratory system, such as demulcent, expectorant, antitussive, anti- inflammatory, immunostimulant, antiviral, antimicrobial and others.

Keywords: medicinal plants; flu; common cold; cough; treatment; prevention.

Lista de Abreviaturas

ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i> - Enzima de conversão de angiotensina
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i> - Adenosina Monofosfato cíclica
COX	<i>Cyclooxygenase</i> - Cicloxigenase
CYP3A4	<i>Cytochrome P450 3A4</i> - Citocromo P450 3A4
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EMA	<i>European Medicines Agency</i> - Agência Europeia do Medicamento
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> - Vírus de Imunodeficiência Humana
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i> - Molécula de Adesão Intercelular
IL	<i>Interleukin</i> - Interleucina
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i> - Sintase indutível do Óxido Nítrico
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase</i> - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NK	<i>Natural Killer</i>
OTC	<i>Over-the-counter</i>
PG	<i>Prostaglandin</i> - Prostaglandina
PKA	<i>Protein kinase A</i> - Proteína cinase A
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> - Fator de Necrose Tumoral
TRPM8	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8</i> - Recetor de Potencial Transitório, subfamília M membro 8
TRPV3	<i>Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 3</i> - Recetor de Potencial Transitório, subfamília V membro 3
WHO	<i>World Health Organization</i> - Organização Mundial de Saúde

Índice de Figuras

Figura 1- Propagação do vírus no trato respiratório.....	3
Figura 2- Número de esforço de tosse após administração de xarope de Alteia, extrato da sua raiz, mucilagem obtido do seu extrato e ramnogalacturano	7
Figura 3- Aumento da fagocitose provocado pela equinácia.....	10
Figura 4- Mecanismo de ação dos saponósidos da folha de Hera-trepadora.....	13
Figura 5- Alterações na intensidade da constipação com o uso de <i>Pelargonium sidoides</i> DC..	16

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Lista de Abreviaturas	iii
Índice de Figuras	iv
Introdução	1
Constipação e gripe	2
Resposta imunitária	3
Tosse	4
Terapia convencional do tratamento da tosse.....	5
Alternativas terapêuticas à base de plantas para as afeções do trato respiratório superior	6
1. <i>Althaea officinalis</i> L.	7
2. <i>Andrographis paniculata</i> Nees.....	8
3. <i>Echinacea</i> spp (<i>Echinacea angustifolia</i> DC., <i>E. purpurea</i> (.) Moench., <i>E. pallida</i> (Nutt.) Nutt.).....	9
4. <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.....	10
5. <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	11
6. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	12
7. <i>Hedera helix</i> L.....	12
8. <i>Mentha x piperita</i> L.....	14
9. <i>Pelargonium sidoides</i> DC e/ou <i>Pelargonium reniforme</i> Curt.....	15
10. <i>Sisymbrium officinale</i> (L.) Scop. (<i>Erisimo officinalis</i>).....	17
11. <i>Thymus vulgaris</i> L.....	17
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	21
Anexo: Exemplos de produtos de saúde à base de plantas vendidos em Farmácias	29

Introdução

Desde os primórdios da civilização que o Homem tem procurado a cura e o alívio de doenças, físicas e mentais, através do uso de inúmeras plantas e seus derivados¹. Hoje em dia, o interesse pelo uso de plantas para fins terapêuticos é reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (WHO), que tem promovido cada vez mais investigação, em áreas que concernem as plantas medicinais². Para muitos milhões de pessoas, os medicamentos e outros produtos à base de plantas, os tratamentos tradicionais e os praticantes tradicionais são a principal e, às vezes, única fonte de cuidados de saúde³.

As afeções do trato respiratório superior, onde se incluem a constipação e gripe, são uma das principais causas de ausência ao trabalho e à escola. A presente monografia tem como objetivo avaliar o uso das plantas medicinais nas afeções do trato respiratório superior. Apesar de existirem inúmeras afeções respiratórias de extrema relevância terapêutica, esta monografia cingir-se-á às constipações, gripes e tosse, uma vez que, são as mais frequentes e as de maior procura de soluções na Farmácia Comunitária. As plantas abordadas foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios: a sua existência nas monografias da Agência Europeia do Medicamento (EMA); a comercialização de medicamentos e outros produtos de saúde à base de plantas em Portugal e plantas que, apesar de não terem indicação na EMA para a tosse e constipações, possuem eficácia comprovada.

Assim, serão abordados, inicialmente aspetos relevantes relativos à constipação e gripe, resposta imunitária realizada pelo organismo, tosse e terapias convencionais, no sentido de dar resposta às ações que determinadas plantas exercem nestas afeções.

Constipação e gripe

A constipação é causada, principalmente, pelo rinovírus e coronavírus, já no que concerne à gripe a causa é por um dos três tipos de vírus influenza (A,B e C)⁴. Por norma, os picos de constipação e gripe ocorrem, durante os meses de Inverno, entre dezembro e inícios de março.

Os sintomas destas afeções respiratórias estão centrados na região infetada. No caso da constipação, centram-se em torno do nariz e garganta, pode ocorrer corrimento ou congestão nasal, espirros, ligeira irritação e dor na garganta, febre baixa, tosse e muco com coloração⁴. A gripe é, habitualmente acompanhada de sintomas mais severos, podendo incluir dores musculares, início abrupto de mal-estar, dores de cabeça e febre, tosse, rinorreia, faringite e fraqueza⁵.

O vírus propaga-se por contacto direto pessoa-pessoa, por contacto com superfícies contaminadas e inalação de aerossóis de grandes partículas. A exposição ao frio, humidade, vento e diferenças de temperatura podem tornar um indivíduo mais vulnerável à entrada do vírus. Este entra no corpo pelo trato respiratório superior e anexa-se às células que revestem o nariz, garganta e brônquios, ligando-se a um recetor da molécula de adesão intercelular (ICAM-1). Assim, penetra e deposita o seu material genético nas células e, em pouco tempo, “força” as mesmas a produzirem milhares de novas partículas (Figura 1). Como resposta a esta invasão, as células infetadas libertam interleucina 8 (IL-8), que estimula a libertação de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas (PG). A presença destas substâncias provoca inflamação, aumenta a permeabilidade vascular, a secreção glandular exócrina e vasodilatação, permitindo a chegada dos leucócitos à área infetada. A temperatura corporal aumenta, estimulando a resposta imune, existe libertação de histamina e há um incremento da produção de muco a nível nasal, de forma a capturar as partículas virais e removê-las do corpo. Os principais sintomas são o resultado da resposta imune natural do organismo à infeção provocada pelo vírus^{4,6}.

através da formação de aniões superóxido pela nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase do fagócito. Este complexo enzimático apenas é ativado, aquando do contacto com o antigénio ou por um estímulo inflamatório⁷.

Tosse

A tosse é um dos sintomas que mais motiva o doente a procurar ajuda a nível farmacêutico, uma vez que afeta, tanto física como psicologicamente, o dia-a-dia de um indivíduo⁸. É um importante mecanismo de defesa que elimina secreções das vias aéreas e previne a entrada de corpos estranhos e/ou irritantes para o trato respiratório superior⁹. A sensibilidade do reflexo da tosse aumenta durante as afeções respiratórias, voltando aos níveis normais após a recuperação¹⁰.

A tosse é mediada pelo nervo vago aferente, que enerva as vias aéreas e é composta por três fases: inspiratória, compressiva e expiratória. Logo após a fase inspiratória, em que há uma inspiração profunda que termina com a oclusão da glote, a musculatura torácica e abdominal contrai e há um aumento da pressão intratorácica. A fase expiratória ocorre quando os músculos contraem e o ar é expelido a altas velocidades pelas vias aéreas, eliminando quaisquer secreções ou material estranho⁸. O epitélio da árvore traqueobrônquica é, normalmente, revestido por uma secreção fluida produzida pelas glândulas brônquicas. Esta camada de muco protege a camada epitelial que, juntamente com o movimento dos cílios facilita a expulsão de partículas desde os brônquios até à glote, onde são deglutidas. As alterações dessa camada mucosa facilitam o aparecimento da tosse¹¹.

A tosse pode ser classificada, de acordo com a sua duração, em aguda (menos de 3 semanas), subaguda (entre 3 e 8 semanas) e crónica (mais de 8 semanas)⁸. Pode ainda ser distinguida em tosse produtiva (ou com expectoração), produzindo muco, e em tosse não produtiva (ou seca). A primeira está presente nas constipações e gripes, enquanto a segunda aparece depois da constipação, na asma ou como efeito secundário da toma de fármacos inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ACE)¹². A tosse produtiva é tratada através da correção da anormalidade responsável pela produção de muco ou da alteração da qualidade das secreções, de modo a ser mais fácil a sua expulsão. A tosse não produtiva é tratada através do alívio da sua patologia etiológica ou redução da sua frequência¹³.

Terapia convencional do tratamento da tosse

O objetivo do tratamento é a redução da gravidade dos sintomas e do número de episódios, bem como a prevenção de complicações. Assim, os fármacos normalmente utilizados na terapia da tosse são:

1. Antitússicos de ação central

Estes fármacos têm como função reduzir ou inibir o reflexo da tosse não produtiva a nível central. Dentro deste grupo podem considerar-se fármacos de dois tipos: estupefacientes (ou narcóticos), como a codeína, e não-estupefacientes (não-narcóticos), como o dextrometorfano. A codeína, alcaloide do ópio, é um potente antitússico, mas o seu uso é limitado devido ao seu grande número de reações adversas, tais como a depressão respiratória, secreção brônquica diminuta, diminuição da atividade ciliar, aumento da viscosidade do muco, diminuição da expectoração, hipotensão e obstipação^{11,14}. O dextrometorfano é mais utilizado, pois tem efeito antitússico semelhante ao anterior, mas menos reações adversas. Embora seja derivado da morfina, não tem efeito analgésico e não causa habituação, mas pode provocar broncoconstrição, por libertação de histamina^{11,15}.

2. Antitússicos de ação periférica- Expectorantes e Mucolíticos

Este grupo de fármacos atua na tosse com expectoração, aumentando a produção de secreções e diminuindo a viscosidade das mesmas. Exemplo disso é a N-acetilcisteína, a bromexina, o ambroxol e a carbocisteína.

A N-acetilcisteína possui ação fluidificante sobre as secreções mucosas e purulentas, através da quebra das ligações dissulfeto do muco diminuindo a viscosidade e melhorando a função mucociliar. É necessário cuidado no uso em doentes asmáticos, com história de broncoespasmo e em pessoas debilitadas, uma vez que provoca inicialmente um aumento das secreções. Deverá ainda ser usada com precaução em doentes suscetíveis a desenvolver úlceras gastroduodenais, visto que destroem a barreira mucosa gástrica¹¹.

O ambroxol, metabolito da bromexina, normaliza o volume e a viscosidade das secreções mucosas e reativa o movimento ciliar, facilitando a drenagem das secreções mucosas. Este tem, ainda, como ação estimular a síntese de surfactante pulmonar, diminuindo a atividade do muco. Contudo, pode, em altas doses, causar problemas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, epigastralgias, etc^{11,15-17}.

A carbocisteína possui um mecanismo de ação mucorregulador, ou seja, atua especificamente sobre as células mucosecretoras, ativando a sialiltransferase, promovendo o aumento dos níveis de sialomucinas do muco, componentes essenciais de todas as secreções das vias respiratórias. Assim, restabelece a funcionalidade do epitélio bronquial e o perfil secretor normal. Como efeitos adversos podem ocorrer perturbações gastrointestinais, como náuseas, diarreia, desconforto gástrico e alergias. Por fim, não deve ser utilizado concomitantemente com antitússicos, nem por doentes com alergia à carbocisteína^{11,16}.

Alternativas terapêuticas à base de plantas para as afeções do trato respiratório superior

Todas as plantas apresentadas nesta monografia possuem ações importantes ao nível do sistema respiratório, nomeadamente, como demulcente, expetorante, antitússica, anti-inflamatória, imunoestimulante, antiviral, antimicrobiana, entre outras.

No que respeita à tosse, uma das manifestações mais frequentes das afeções respiratórias, há um grande número de preparações à base de plantas que podem ser usadas. O mecanismo de ação dessas plantas baseia-se na estimulação da expetoração através da elevada produção e consequente expulsão de muco com efeito protetor da membrana mucosa das vias aéreas e podendo também corrigir as propriedades deste¹⁸.

Assim, os expetorantes à base de plantas podem atuar das seguintes formas:

→ Atividade secretolítica - através do aumento da secreção de muco, influenciando as células serosas da glândula mucosa, o que leva a uma produção de muco com menor viscosidade, facilitando a sua eliminação;

→ Atividade mucolítica - pela modulação das propriedades físicas e químicas do muco, que provocam a quebra das ligações dissulfeto presentes nas cadeias das glicoproteínas do muco (reguladoras da composição do muco), diminuindo a sua viscosidade;

→ Atividade secretomotora - pelo aumento do movimento dos cílios no epitélio ciliar das vias aéreas. Este mecanismo provoca uma maior eficácia da clearance mucociliar¹⁸.

1. *Althaea officinalis* L.

A Alteia é constituída por mais de 35% de mucilagem (que por hidrólise origina glicose, arabinose, ramnose, ácido galacturónico) e por 38% de amido, entre outros. Segundo a EMA, é usada tradicionalmente no tratamento de dores de garganta, tosse, laringite e amigdalite devido às suas ações demulcentes e calmantes¹⁹. Têm sido realizados inúmeros ensaios clínicos, cujo principal objetivo é comprovar a sua atividade e elucidar quais os constituintes responsáveis pelos seus efeitos farmacológicos²⁰. Verificou-se que o efeito demulcente se devia à existência de mucilagem, responsável pela formação de uma película protetora nas terminações nervosas da mucosa oral e faríngea, acalmando a irritação local/ inflamação^{4,18,21}.

Nosál'vía *et al.* (1993) realizaram um estudo no qual induziam tosse em gatos conscientes e administraram xarope de alteia, extrato da raiz, a mucilagem obtida do extrato e o ramnogalacturano (polissacarídeo) isolado da mucilagem. Concluíram que o ramnogalacturano diminuía significativamente o número de esforços da tosse, a intensidade dos ataques e promovia a expetoração (Figura 2). Verificou também que o extrato da raiz era menos eficaz, comparativamente com o polissacarídeo isolado, sendo o efeito do polissacarídeo comparável à atividade do agonista dos recetores opióides (codeína), um potente antitússico^{14,18,20}.

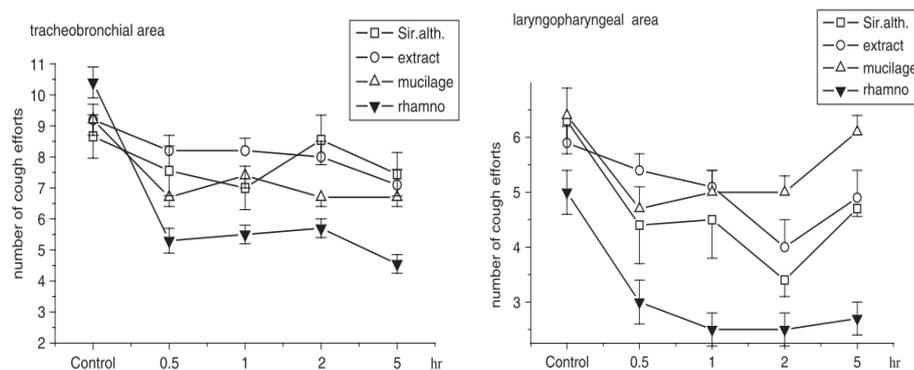


Figura 2 - Número de esforço de tosse após administração de xarope de Alteia, extrato da sua raiz, mucilagem obtido do seu extrato e ramnogalacturano (polissacarídeo isolado da mucilagem). (Retirada de: FRANOVA,S., NOSALOVA, G., MOKRY, J.- Phytotherapy of cough. *Advances in Phytomedicine*, 2 (2006)).

A alteia demonstrou, em estudos *in vitro*, possuir efeito anti-inflamatório e imunoestimulante, promovendo a fagocitose e a libertação de radicais oxigénio e

leucotrienos dos neutrófilos humanos. Além disso, promove a libertação de citocinas, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF) pelos monócitos humanos²².

Até agora, não foram encontrados efeitos adversos significativos, após a administração de preparações à base da raiz de alteia, podendo, assim, ser recomendado a todos os doentes, inclusive no uso pediátrico¹⁸.

2. *Andrographis paniculata* Nees

As folhas de *Andrographis* têm sido utilizadas, na Medicina Tradicional, no tratamento sintomático de várias doenças, incluindo a constipação e tosse. Nas últimas três décadas, têm sido realizados inúmeros ensaios *in vitro*, *in vivo* e clínicos, de forma a confirmar as atividades farmacológicas do seu extrato, bem como dos seus metabolitos ativos²³. A planta contém um grande número de constituintes químicos, como diterpenos e flavonóides. De entre os diterpenos extraídos da folha, o andrografólido (lactona) e o neoandrografólido (glicosídeo) são os principais responsáveis pela maioria das propriedades terapêuticas da planta²⁴.

Nosál'ová *et al.* (2014) verificaram, em porquinhos-da-índia, que a atividade antitussiva desta se devia à ação sinérgica do andrografólido e do arabinogalactano, ambos resultantes do isolamento do extrato aquoso²⁴.

Alguns ensaios clínicos demonstram a sua eficácia no tratamento da constipação, promovendo uma redução da severidade e duração dos sintomas, quando administrado nas 36 a 48 horas após o aparecimento dos mesmos. Assim, verifica-se uma melhoria da congestão nasal, dos tremores, das dores de cabeça e musculares, do cansaço e uma maior clearance (limpeza) mucociliar^{23,25,26}. Verificou-se também que, ao oitavo dia de tratamento, havia uma redução na contagem dos leucócitos, devido à diminuição do número de células fagocíticas, comprovando a melhoria acelerada²⁵.

Esta planta poderá também ser utilizada na prevenção das constipações, quando administrada durante três meses, devido ao andrografólido, descrito como agente imunoestimulante^{23,27}. Apesar de se reconhecer este efeito, desconhece-se contudo o mecanismo exato pelo qual o exerce²³. Porém, pensa-se que poderá ser atribuído à combinação dos seus efeitos anti-inflamatório, antipirético e imunoestimulante (estimula a fagocitose, aumenta a proliferação de linfócitos e a produção de IL-2). O andrografólido inibe a expressão da ICAM-1 induzida pelo TNF- α , promove a redução da sintase indutível

do óxido nítrico (iNOS) e da expressão de proteínas pró-inflamatórias, como a cicloxigenase-2 (COX-2)^{23,28,29}.

Alguns estudos demonstram que a *Andrographis* é bem tolerada quando usada por curtos períodos de tempo. Os efeitos adversos desta planta não são significativos. Portanto, nestas condições é segura a sua administração em crianças^{23,25,29}. No entanto, se administrada durante um longo período de tempo e em grandes quantidades, pode causar inchaço dos gânglios linfáticos, reações alérgicas e aumentos dos enzimas hepáticas. Como a planta é imunoestimulante, o seu uso não é aconselhável a doentes com vírus de imunodeficiência humana (HIV), esclerose múltipla, artrite reumatoide e outras doenças autoimunes.

3. *Echinacea spp* (*Echinacea angustifolia* DC., *E. purpurea* (.) Moench., *E. pallida* (Nutt.) Nutt.)

As raízes secas da *E. purpurea* e *E. pallida* são usadas para fins terapêuticos. Estas plantas apresentam composições semelhantes, apenas com ligeiras diferenças na quantidade de cada componente ativo. Possuem polissacarídeos de elevado peso molecular (equinacinas) e derivados do ácido dicafeico e ferúlico (equinacósidos A e B). Estão, também, presentes outros constituintes, tais como ácidos gordos, fitosteróis, resinas e óleo essencial^{30,31}.

A EMA recomenda, com base no seu uso tradicional, a administração oral de *Echinacea purpurea* nas constipações e infeções do trato respiratório e da raiz de *Echinacea pallida* no tratamento de infeções pelo vírus *influenza*³². As preparações de equinácia disponíveis são utilizadas no alívio e prevenção dos sintomas de constipação e infeções pelo vírus *influenza*, tanto pelo seu uso tradicional, como uso bem estabelecido³⁰. Os efeitos farmacológicos da equinácia parecem resultar da combinação dos seus ingredientes ativos, atuando em sinergia, os polissacarídeos de elevado peso molecular e o equinacósido. Assim, estudos *in vitro* demonstram que estes estimulam a via do sistema do complemento, bem como as citocinas, capazes de desencadear a ativação dos macrófagos (Figura 3). Estes efeitos aumentam os parâmetros imunológicos, como o número de células T, os níveis plasmáticos de neutrófilos, a fagocitose pelos macrófagos, assim como a atividade das células *Natural Killer* (NK). Assim, pode reduzir a duração e gravidade dos sintomas, quando administrado logo após os primeiros sinais de constipação^{33,34}.

O equinacósido também demonstrou ter efeito antimicrobiano, inibindo a hialuronidase bacteriana, enzima responsável pela propagação destas através da pele e mucosas^{33,34}.

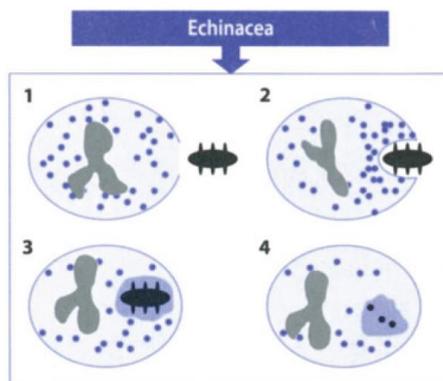


Figura 3 - Aumento da fagocitose provocado pela equinácia. (Retirada de: CAPASSO, F., GAGINELLA, T.S., GRANDOLINI, G., IZZO, A.A.- Plants and the Respiratory System. In: CAPASSO, F., GAGINELLA, T.S., GRANDOLINI, G., IZZO, A.A, Phytotherapy: A Quick Reference to Herbal Medicine, New York: Springer, (2003)).

O uso de produtos à base de equinácia aparenta ser seguro, apesar de terem sido observados casos de reações alérgicas e anafiláticas³⁵. Posto isto, pode ser usada em crianças e em idosos, bem como em pessoas que sofrem de asma, de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e em fumadores³⁶. Apesar de não estar devidamente comprovado, considera-se que não é aconselhável o seu uso em doentes com tuberculose, infeção por HIV, esclerose múltipla ou outras doenças autoimunes, pois qualquer alteração nas funções do sistema imunitário pode ser prejudicial^{2,37}.

4. *Eucalyptus globulus* Labill.

As folhas de eucalipto são muito utilizadas para fins terapêuticos, devido ao seu conteúdo em óleo essencial. Este possui, como constituinte principal, cerca de 70% de 1,8-cineol ou eucaliptol³⁵. Segundo a EMA, o óleo essencial de eucalipto é indicado, com base no seu uso tradicional, em desordens do trato respiratório superior e em constipações³⁸. Este tem uma ação expetorante direta sobre as células secretoras do trato respiratório, atuando sobre o surfactante pulmonar, reduzindo a tensão superficial e estimulando o movimento ciliar³⁹. Existem estudos *in vivo* e *in vitro* que asseguram a sua eficácia como anti-inflamatório através da inibição da via da COX (ou seja, a síntese de prostaglandinas) e da supressão da produção de citocinas^{38,40}. Assim, foi demonstrada que a sua capacidade de interferir com a produção dos mediadores inflamatórios contribuía para a ação mucolítica e que possui

atividade antisséptica, tanto antimicrobiana como antifúngica^{40,41}. O eucalipto é, também, usado em inalações juntamente com o mentol, no alívio da congestão nasal³⁰.

O óleo essencial de eucalipto pode provocar dores de estômago, devido ao aumento das secreções a este nível, sendo, por isso, contraindicado em casos de gastrite e úlcera péptica. Está ainda contraindicado nas patologias biliares e deverá existir um cuidado especial em casos de insuficiência hepática e em crianças e pessoas mais sensíveis, visto poder provocar broncoespasmos. Este óleo induz o sistema microsomal hepático, podendo interferir com fármacos metabolizados por esta via³⁹.

5. *Foeniculum vulgare* Miller

As sementes de funcho contêm óleo essencial (anetol, α -pineno, fenchona, estragol), triterpenos, cumarinas e fitosteróis. A EMA recomenda-o, com base no seu uso tradicional, como expetorante na tosse associada a constipações⁴². As sementes estimulam a motilidade ciliar do aparelho respiratório e aumentam a expulsão de corpos estranhos. O óleo essencial é responsável pela estimulação da contração do músculo liso da traqueia, podendo facilitar a expulsão do muco, bactérias e outros corpos estranhos do trato respiratório^{43,44}. A atividade broncodilatadora, observada em porquinhos-da-índia, leva à abertura dos canais de potássio provocando, assim o relaxamento. Além disso, o anetol assemelha-se às catecolaminas epinefrina, norepinefrina e dopamina, pensando-se, assim, ser responsável pelas atividades simpaticomiméticas, como o efeito broncodilatador⁴³.

O funcho demonstrou possuir atividade anti-inflamatória, podendo atuar na via da COX e lipoxigenase, e também atividade antipirética, ao diminuir a febre induzida em ratinhos^{43,44}.

O uso desta planta não é aconselhado na gravidez, podendo ser teratogénico, devido às suas propriedades estrogénicas e ao facto de ser usado na dismenorreia. Também não é aconselhável a toma concomitante com sinvastatina, verapamilo, finasterida, prednisolona entre outros, uma vez que, sendo inibidor do citocromo P 450 3A4 (CYP3A4) poderá alterar os parâmetros farmacocinéticos de fármacos metabolizados por esta via⁴⁵.

6. *Glycyrrhiza glabra* L.

Há milhares de anos que o alcaçuz é usado no alívio da tosse, dor de garganta, febre e dificuldades respiratórias². O constituinte principal, presente na raiz, é a glicirrizina ou ácido glicirrízico, um saponósido triterpénico. Contém, também, flavonóides, nos quais se incluem a liquiritina, isoliquiritina e isoflavonas⁴⁶.

Segundo a EMA, o alcaçuz é utilizado, com base no uso tradicional, como expetorante no alívio da tosse associada a expetoração⁴⁷. Este demonstrou possuir atividade expetorante, antitússica e demulcente. Pensa-se que poderá ser devido ao seu conteúdo em glicirrizina (o ingrediente principal) que tem a capacidade de aumentar a secreção brônquica e o transporte de muco, através de uma via reflexa com origem no estômago⁴⁸. É também, devido ao seu conteúdo em glicirrizina, que o alcaçuz possui ação anti-inflamatória, através da inibição da atividade da fosfolipase A₂ (enzima essencial para inúmeros processos inflamatórios). Estudos *in vitro* demonstraram que este inibia a atividade da COX e formação de prostaglandinas, bem como a agregação plaquetar⁴⁶.

O consumo excessivo de produtos à base de alcaçuz pode levar a perdas de potássio e à retenção de sódio e água, podendo desencadear hipertensão, cefaleias, edemas e fraqueza muscular³⁵. Esta planta está contraindicada na diabetes (devido ao elevado conteúdo em glúcidos), doenças acompanhadas de aumento da produção de estrogénio ou tumores estrogénio-dependentes. Posto isto, devido à sua atividade estrogénica e mineralocorticóide não deve ser administrada por períodos superiores a 6 semanas³¹.

7. *Hedera helix* L.

Conhecida como hera-trepadora (hera-dos-muros, aradeira, hédéra, hedra ou heradeira) apresenta em Portugal um medicamento usado no alívio da tosse, denominado Prospan[®] (Anexo I). Os seus principais compostos ativos são os saponósidos triterpénicos, dos quais o maioritário é o hederacósido C, que se transforma em α -hederina⁴⁹. Eles são responsáveis por facilitar a atividade mucolítica, espasmolítica, broncodilatadora e antibacteriana⁵⁰.

A EMA aceita o seu uso bem estabelecido como expetorante em casos de tosse produtiva, assim como o uso tradicional como expetorante na tosse associada a constipações⁵¹.

O mecanismo de ação secretolítico dos saponósidos tem sido objeto de opiniões controversas. Tradicionalmente, alguns autores consideram que o seu efeito irritante gástrico provoca uma estimulação reflexa vagal a nível dos brônquios, responsável por um aumento da fluidez da secreção mucosa. Outros sugerem que atua como tensoativo diretamente sobre a mucosa dos brônquios, diminuindo a viscosidade da secreção mucosa. Recentemente foi demonstrado *in vitro* que a α -hederina é capaz de inibir em 87% a internalização de recetores β_2 -adrenérgicos nas células alveolares do tipo II. Estas células são responsáveis pela síntese e secreção do surfactante pulmonar para a superfície alveolar, de modo a diminuir a tensão superficial, facilitar a troca de gases e diminuir a viscosidade do muco. Os recetores β_2 -adrenérgicos são transmembranares, associados a proteínas G que, ao serem estimulados, levam a uma cadeia de reações no citoplasma celular: as proteínas G provocam a ativação da enzima adenilciclase, levando ao aumento do cAMP (adenosina monofosfato cíclico) intracelular e ativação da proteína cinase A (PKA). Isto, por um lado, provoca uma estimulação da produção do surfactante pulmonar nas células epiteliais alveolares e, por outro, a saída de cálcio da célula através de um processo de fosforilação, conduzindo ao relaxamento do músculo liso e broncodilatação (Figura 4)^{49,52,53}.

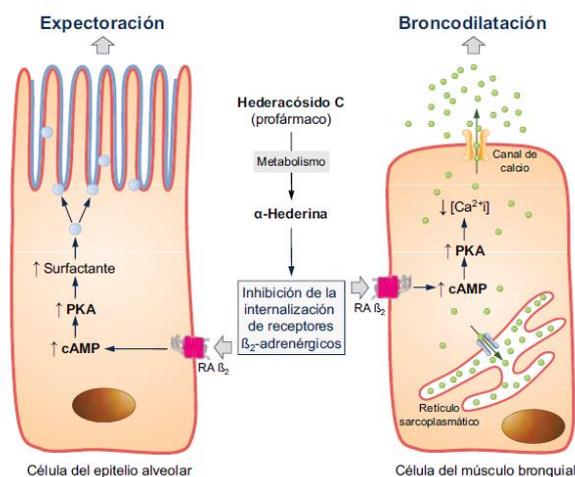


Figura 4 - Mecanismo de ação dos saponósidos da folha de Hera-trepadora. (Retirada de: VILA, R., CAÑIGUERAL, S.- La hoja de hiedra en el tratamiento de las afecciones de vías respiratorias: Evidencias preclínicas y clínicas. Revista de Fitoterapia. 11:1 (2001)).

A hera-trepadora é, normalmente, bem tolerada, tanto em adultos como em crianças com idade superior a 2 anos⁵⁴. O uso frequente de produtos à base desta planta pode levar a reações alérgicas, em indivíduos sensíveis, e efeitos adversos no trato gastrointestinal como náusea, vômitos e diarreia. Como não existem estudos clínicos que comprovem a segurança

da sua administração na gravidez e amamentação, o seu uso não é recomendado^{30,35}. No que concerne às interações com outros fármacos o uso concomitante com antitússicos, como a codeína ou dextrometorfano, não é recomendado sem supervisão médica⁴⁹.

8. *Mentha x piperita* L.

Os principais metabolitos da hortelã-pimenta são o óleo essencial (rico em mentol e derivados) e os flavonóides. O mentol, extraído do óleo essencial ou quimicamente sintetizado, é o principal responsável pela sua atividade no aparelho respiratório³⁰. Segundo a EMA, é indicado no alívio de sintomas da tosse e constipações⁵⁵. O óleo essencial é utilizado em preparações à base de plantas para tratamento de constipações e gripes, enquanto o mentol isolado é considerado um descongestionante eficaz, incluído em *sprays* e inaladores e drops/pastilhas³⁰. Existem produtos à base de mentol comercializados, como o Vicks VapoRub® (Anexo I).

A sensação do quente e do frio é determinada pela atividade de termorreceptores à superfície da pele e mucosas⁵⁶. A sensação “fresca” característica do mentol fornece inúmeros benefícios e tem sido utilizada, há séculos na medicina tradicional no tratamento de sintomas de constipação, como a congestão nasal, tosse e dores de garganta⁵⁷. Alguns estudos demonstram que o mentol atua nos recetores de potencial transitório de canais iónicos, subfamília M, membro 8 (TRPM8), ou seja, recetores do frio e do mentol nos neurónios sensoriais^{10,58,59}. O mentol exerce o seu efeito nestes recetores através da interferência com o movimento de cálcio na membrana celular, provocando um influxo do mesmo através dos canais de modo a induzir sinais de resposta ao frio no local de aplicação^{56,59}.

Laude *et al.* (1994) demonstraram, em porquinhos-da-índia que este composto era bastante eficaz na redução da frequência da tosse, quando comparado com a cânfora e 1,8-cineol⁶⁰. O seu efeito antitússico está relacionado com a sua ação sobre o TRPM8, verificando que influencia a atividade dos recetores do frio na laringe (local mais sensível para o início da tosse) e dos recetores sensoriais desta, envolvidos no reflexo da tosse^{10,56}.

O mentol atua, também, como expetorante promovendo a clearance do muco do trato respiratório superior. Alguns estudos referem que o óleo essencial leva a um aumento da produção de muco e à diminuição da gravidade específica do fluido do trato respiratório, pela estimulação direta local das células produtoras de muco⁵⁶.

Estudos *in vitro* demonstraram ações contrárias ao nível da inflamação: por um lado suprimem a produção de mediadores inflamatórios em monócitos estimulados, por outro induzem a produção de prostaglandinas e leucotrienos, indicando atividade pró-inflamatória⁴⁰.

As preparações à base de hortelã-pimenta estão contraindicadas em doentes que sofrem de refluxo gastroesofágico ou úlceras ativas, na gravidez e no aleitamento. É também contraindicado em crianças com idade inferior a 8 anos, uma vez que podem provocar obstrução das vias aéreas. Atendendo à sua ação sobre os canais de cálcio, o mentol pode provocar interação com os bloqueadores deste, por isso não é aconselhável o seu uso nestas situações. Pode ainda, influenciar o metabolismo de certos fármacos, como a sinvastatina, aumentando as reações adversas desta, pelo que a toma dos dois em simultâneo não é aconselhável^{55,56}.

9. *Pelargonium sidoides* DC e/ou *Pelargonium reniforme* Curt.

Conhecido como gerânio-africano. Nestas plantas são usados órgãos subterrâneos, secos e geralmente fragmentados, contendo, no mínimo, 2,0% de taninos. Estas plantas foram, desde sempre, utilizadas pelas populações locais do Sul de África na terapia da tosse e em outros problemas respiratórios³¹. Segundo a EMA é usado, com base no seu uso tradicional, no tratamento sintomático de constipações⁶¹.

Na Alemanha criaram um extrato alcoólico desta raiz, designado EPs 7630, que tem sido objeto de estudos tanto em adultos como em crianças. Este extrato provou ser seguro e eficaz no tratamento de infeções do trato respiratório superior, como a constipação, bronquite, amigdalite e sinusite. Foi descrito num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo que a preparação diminuía a duração e a gravidade dos sintomas da gripe em comparação com placebo. Em 10 dias, 78,8% dos doentes que tomavam a preparação ficaram curados, enquanto apenas 31,4% dos doentes com o placebo se curavam no mesmo espaço de tempo (Figura 5)⁶¹⁻⁶³.



Figura 5 - Alterações na intensidade da constipação com o uso de *Pelargonium sidoides* DC. (Retirado de: BROWN, D.- *Pelargonium sidoides* Extract (EPs 7630): Alternative Treatment of Acute Upper Respiratory Tract Infections. Natural Medicine Journal, 4 (2009)).

Ao nível do seu mecanismo de ação, existem estudos que demonstram que é multifatorial: *in vitro* demonstrou exercer um efeito citoprotetor contra a destruição celular induzida pelo vírus e aumentar a libertação de peptídeos antimicrobianos pelos neutrófilos. Alguns estudos apontam para a sua ação como imunoestimulante, através do aumento da libertação de TNF- α e óxido nítrico, estimulação da síntese de interferão- β e aumento da atividade das células NK⁶³⁻⁶⁵.

Apesar de já ter sido provado que o seu extrato diminui a frequência da tosse, bem como o tempo de latência da mesma, ainda não se sabe qual o mecanismo responsável por tal efeito. Contudo, equaciona-se a hipótese de ser por um mecanismo a nível central, pelo facto de suprimir sintomas que se desenvolvem durante uma infeção em resposta à ação de citocinas inflamatórias sobre o sistema nervoso central. Pode, também ter efeito na secreção traqueobrônquica através de ação secretolítica, pois estimula os movimentos ciliares *in vitro*, suprimindo a tosse por diluição e remoção de estímulos químicos⁶³⁻⁶⁵.

O gerânio-africano é bem tolerado, tanto em adultos, como em crianças com idade superior a dois anos. No entanto, não deve ser usado na gravidez e aleitamento. Os efeitos adversos descritos sugerem que possa causar desconforto gastrointestinal e erupções cutâneas. Até ao momento não se conhecem interações deste com outros fármacos^{63,66,67}.

10. *Sisymbrium officinale* (L.) Scop. (*Erisimo officinalis*)

Conhecido como eríssimo ou erva-dos-cantores, é uma planta anual da Europa. Os constituintes ativos presentes são glucósidos tiociânicos, mucilagens e óleo essencial³¹. Em Portugal, existe uma autorização com base no seu uso bem estabelecido desde 1999, comercializada com o nome é Euphon[®] (Anexo I), tendo como indicação o tratamento sintomático da afonia, rouquidão e tosse irritante. Segundo a EMA, é também, usado nas desordens na laringe e possui ação anti-inflamatória e antimicrobiana/viral⁶⁸. A ação anti-inflamatória e expetorante é devida ao seu conteúdo em compostos fenólicos, enquanto a sua ação antissética é devida à presença de óleo essencial³¹. O eríssimo, devido à essência sulfurada que possui estimula, em geral, as secreções traqueobrônquicas por um mecanismo reflexo, atuando como expetorante⁶⁹.

O uso de preparações à base de eríssimo é considerado seguro, não tendo sido detetados efeitos adversos significativos, contudo são conhecidos casos de vômito e diarreia. Não é indicado a crianças com idade inferior a seis anos, nem na gravidez e aleitamento, uma vez que não existem estudos suficientes que comprovem a sua segurança nestes casos. Quando tomado em doses elevadas pode causar efeitos secundários semelhantes aos provocados pelos digitálicos, devido à presença de pequenas quantidades de glicosídeos cardiotónicos. Por fim, está contraindicado na obstrução das vias biliares³¹.

11. *Thymus vulgaris* L.

O tomilho tem óleo essencial (com predomínio de timol e carvacrol), flavonóides (apigenina e luteolina), taninos, saponósidos e outros metabolitos. Segundo a EMA, os extratos das folhas e flores do tomilho são usados, tradicionalmente, devido às suas ações broncolítica, secretomotora e antiespasmódica, na bronquite e catarros do trato respiratório⁷⁰.

O óleo essencial, nomeadamente os seus principais constituintes, timol e carvacrol, são responsáveis pela ação espasmolítica e expetorante³⁵. Este inibe a disponibilidade de cálcio, bloqueando a condução nervosa e provoca uma fluidificação das secreções brônquicas, favorecendo a sua eliminação. Os flavonóides, derivados do luteol, auxiliam a ação espasmolítica do óleo essencial, atuando sobre a traqueia, graças à inibição da fosfodiesterase e aumento do nível intracelular de cAMP³⁹.

Um estudo realizado por Gavliakova *et al.* (2013) comprova a atividade antitússica, após a inalação de gotas que contêm timol, verificando que a sua ação poderá ser devida ao facto

de induzir uma sensação olfativa agradável. Provou também, que a molécula de timol era agonista dos canais iónicos TRPV3 (receptor de potencial transitório, subfamília V, membro 3), inibindo a tosse por um mecanismo a nível do córtex. O timol é potenciador da atividade dos macrófagos através da sua ação sobre vários processos da fagocitose: aumento da fluidez da membrana, facilitando a capacidade de captura; estimulação da atividade lisossomal; potenciação do “respiratory burst”, alcançada pela produção de aniões superóxido pela NADPH oxidase de fagócito⁷.

Tem, ainda uma atividade anti-inflamatória através da alteração dos níveis de TNF- α e diminuição da produção de PGE₂, devendo-se ao seu efeito inibitório sobre a COX-2¹⁰.

Os efeitos adversos sentidos, aquando da toma de produtos à base de tomilho em sobredosagem são devidos ao seu conteúdo em óleo essencial. Pode ocorrer irritação da membrana mucosa, anorexia, dores de cabeça, depressão do centro respiratório, albuminúria e retenção urinária. O seu uso não é aconselhado na gravidez, devido à presença de monoterpenos (como linalol, geraniol e cismircenol) no óleo essencial do tomilho¹⁸. Também não é indicado em pessoas com sensibilidade aos seus constituintes³⁹.

Conclusão

Os medicamentos e produtos de saúde à base de plantas permitem expandir e diversificar as opções de tratamento das afeções do trato respiratório superior, por vezes com um nível de segurança maior comparativamente com o tratamento convencional. As afeções mais comuns são a constipação e a gripe, com sintomas que interferem no dia-a-dia da nossa população.

Existe um elevado número de plantas, com indicação para o tratamento dos principais sintomas das afeções respiratórias, muitas delas com monografias da EMA. Neste trabalho foram abordadas onze dessas plantas por serem das mais comuns em produtos de saúde comercializados em Portugal e/ou por terem vários estudos que comprovam a sua eficácia.

A *Althaea officinalis* L. possui atividade antitússica, efeitos anti-inflamatórios e imunostimulantes devido à sua composição em mucilagem e à ação na fagocitose.

A *Andrographis paniculata* Nees tem ação antitússica, anti-inflamatória, antipirética, e imunomoduladora por ser rico em andrografólido.

A *Echinacea spp.* é usada no alívio e prevenção de constipações pela ação sinérgica dos polissacarídeos de elevado peso molecular e equinacósido. Tem ainda, a capacidade de estimular a produção de citocinas e macrófagos, ideais para uma boa função do sistema imune.

O óleo essencial (1,8-cineol) de *Eucalyptus globulus* Labill. atua como expetorante, agindo sobre o surfactante pulmonar e movimento ciliar, tem também ação anti-inflamatória e antisséptica que reforçam a atividade mucolítica deste.

As sementes *Foeniculum vulgare* Miller estimulam a motilidade ciliar e aumentam a expulsão de corpos estranhos demonstrando atividade antitússica. Demonstrou também possuir propriedade anti-inflamatória e antipirética.

A glicirrizina presente na *Glycyrrhiza glabra* L. tem ação expetorante e anti-inflamatória. Atua aumentando a secreção brônquica e inibindo a fosfolipase A₂.

O constituinte maioritário da *Hedera helix* L., o hederacósido C, um saponósido triterpénico, tem efeito expetorante, com ação secretolítica, antibacteriana e broncodilatadora atuando ao nível dos brônquios.

A *Mentha x piperita* L., particularmente pelo seu óleo essencial rico em mentol, é habitualmente utilizada como descongestionante nasal, na tosse e dores de garganta. O seu efeito antitússico está relacionado com a ação sobre o recetor de potencial transitório,

subfamília M, membro 8 (TRPM8). É ainda considerado expetorante, promovendo a clearance do muco.

O *Pelargonium sidoides* DC é usado em afeções do trato respiratório superior, atuando como imunoestimulante, antitússico e secretolítico, estimulando os movimentos ciliares.

O *Sisymbrium officinalis* (L.) Scop tem efeitos no tratamento da afonia, tosse e rouquidão. A sua essência sulfurada atua como expetorante, estimulando as secreções traqueobrônquicas.

O *Thymus vulgaris* L. é considerado antitússico, através do relaxamento dos músculos respiratórios e acelera a clearance mucociliar, através do aumento do transporte do muco pelos cílios. Atua no sistema imunitário, através do aumento da fagocitose, interagindo com o mecanismo intracelular dos macrófagos.

Atendendo aos estudos já efetuados e aos resultados obtidos, é de extrema importância investir, cada vez mais, em investigações que permitam consolidar os conhecimentos já existentes e adquirir novos saberes, para fazer das plantas medicinais uma mais-valia para a saúde e bem-estar em geral.

Referências Bibliográficas

1. BALLABH, Basant; CHAURASIA, O. P. - Traditional medicinal plants of cold desert Ladakh-Used in treatment of cold, cough and fever. *Journal of Ethnopharmacology*. ISSN 03788741. 112:2 (2007) 341–349.
2. BONE, Kerry; MILLS, Simon - *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. 2ªEd. Australia: Churchill Livingstone, 2013. ISBN 9780702052972.
3. WHO - WHO Traditional Medicine Strategy. 2013.
4. KALRA, M.; KHATAK, M.; KHATAK, S. - Cold and flu: Conventional vs botanical & nutritional therapy. *International Journal of Drug Development and Research*. . ISSN 09759344. 3:1 (2011) 314–327.
5. POOLSUP, N., SUTHISISANG, C., PRATHANTURARUG, S., ASAWAMEKIN, A., CHANCHAREON, U., - *Andrographis paniculata* in the symptomatic treatment of uncomplicated upper respiratory tract infection: systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 29:2004) 37–45.
6. ROXAS, Mario; JURENKA, Julie - Colds and influenza: A review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Alternative Medicine Review*. ISSN 10895159. 12:1 (2007) 25–48.
7. CHAUHAN, A.K., JAKHAR, R., PAUL, S., KANG, S.C.. - Potentiation of macrophage activity by thymol through augmenting phagocytosis. *International Immunopharmacology*. ISSN 15675769. 18:2 (2014) 340–346.
8. T. BOPE, Edward; D. KELLERMAN, Rick - Symptomatic Care Pending Diagnosis. Em *Conn's Current Therapy*. Phyladelphia : Elsevier, 2014. ISBN 978-1-4557-0296-1. p. 7.
9. BIRRING, Surinder S.; PAVORD, Ian D. - *Cough*. 4ª ed. Elsevier Inc., 2012.
10. GAVLIAKOVA, S., BIRINGEROVA, Z., BUDAY, T., BROZMANOVA, M., CALKOVSKY, V., POLIACEK, I., PLEVKOVA, J.. - Antitussive effects of nasal thymol challenges in healthy volunteers. *Respiratory Physiology & Neurobiology* . ISSN 15699048. 187:1 (2013) 104–107.

11. GUIMARÃES, Serafim; MOURA, Daniel; SOARES DA SILVA, Patrício - Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas- Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 5ª Ed ed. Porto : Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8.
12. MOLASSIOTIS, A., BRYAN, G., CARESS, A., BAILEY, C., SMITH, J. - Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: A systematic review of the literature. *Respiratory Medicine*. ISSN 17550017. 104 (2010) 935.
13. ZIMENT, Irwin - Herbal antitussives. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. ISSN 1094-5539. 15:3 (2002) 327–333.
14. SARASWATHY, G.R., SATHIYA, R., ANBU, J., MAHESWARI, E.. - Antitussive Medicinal Herbs - An Update Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 6:1 (2014) 12–19.
15. CHUNG, Kian Fan; WIDDICOMBE, John G. - Cough. Em: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5ª ed. Philadelphia : Elsevier Inc., 2012 ISBN 978-1-4160-4710-0.
16. RUBIN, Bruce K. - Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respiratory care* . ISSN 0020-1324. 52:7 (2007) 859–865.
17. DICPCINIGAITIS, P. V., MORICE, A.H., BIRRING, S.S., MCGARVEY, L., SMITH, J.A., CANNING, B.J., PAGE, C.P.. - Antitussive Drugs — Past, Present, and Future. *Pharmacological Reviews*. 66 (2014) 468–512.
18. FRANOVA, Sona; NOSALOVA, Gabriela; MOKRY, Juraj - Phytotherapy of cough. *Advances in Phytomedicine* . ISSN 1572557X. 2 (2006) 111–131.
19. (HPMC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS- Assessment report on *Althaea Officinalis* L., Radix.- European of Medicines of Human Use (2009).
20. ŠUTOVSKÁ, M., NOSÁL'OVÁ, G., ŠUTOVSKÝ, J., FRAŇOVÁ, S., PRISENZNĀÁKOVÁ, L., CAPEK, P.. - Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. *International Journal of Biological Macromolecules* . ISSN 01418130. 45:1 (2009) 27–32.

21. AL-SNAFI, Ali Esmail - The Pharmaceutical Importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: A Review. *International Journal of PharmTech Research*. 5:3 (2013) 1378–1385.
22. ALI SHAH, S.M., AKHTAR, N., AKRAM, M., SHAH, P. A, SAEED, T., AHMED, K., ASIF, H.M.. - Pharmacological activity of *althaea officinalis* L. *Journal of Medicinal Plant Research* . ISSN 19960875. 5:24 (2011) 5662–5666.
23. HOSSAIN, M.S., URBI, Z., SULE, A., RAHMAN, K.M.H.. - *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology. *The Scientific World Journal* . ISSN 2356-6140. 2014:2014) 1–28.
24. NOSÁL'OVÁ, G., MAJEE, S.K., GHOSH, K., RAJA, W., CHATTERJEE, U.R., JURECEK, Ľ., RAY, B. - Antitussive arabinogalactan of *Andrographis paniculata* demonstrates synergistic effect with andrographolide. *International Journal of Biological Macromolecules* . ISSN 01418130. 69:2014) 151–157.
25. SPASOV, A. A., OSTROVSKIJ, O. V., CHERNIKOV, M. V., WIKMAN, G.. - Comparative Controlled Study of *Andrographis paniculata* Fixed Combination, Kan Jang and an Echinacea Preparation as Adjuvant, in the Treatment of Uncomplicated Respiratory Disease in Children. *Phytotherapy Research* . ISSN 0951418X. 18:1 (2004) 47–53.
26. MELCHIOR, J.; PALM, S.; WIKMAN, G. - Controlled clinical study of standardized *Andrographis paniculata* extract in common cold — a pilot trial. *Phytomedicine*. ISSN 09447113. 3:4 (1996) 315–318.
27. CÁCERES, D.D., HANCKE, J.L., BURGOS, R. A., WIKMAN, G.K.. - Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. A Pilot double blind trial. *Phytomedicine* . ISSN 09447113. 4:2 (1997) 101–104.
28. JARUKAMJORN, Kanokwan; NEMOTO, Nobuo - Pharmacological Aspects of *Andrographis paniculata* on Health and Its Major Diterpenoid Constituent Andrographolide. *Journal of Health Science* . ISSN 1344-9702. 54:4 (2008) 370–381.
29. KLIGLER, B., ULBRICHT, C., BASCH, E., KIRKWOOD, C.D., ABRAMS, T.R., MIRANDA, M., KHALSA, K.P.S., GILES, M., BOON, H., WOODS, J. - *Andrographis Paniculata* for the Treatment of Upper Respiratory Infection: A Systematic Review by the

Natural Standard Research Collaboration. *Explore: The Journal of Science and Healing* . ISSN 15508307. 2:1 (2006) 25–29.

30. HEINRICH, M., BARNES, J., GIBBONS, S., WILLIAMSON, E.M. - The respiratory system. Em *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 2nd ed. [S.l.] : Churchill Livingstone, 2012. ISBN 978-0-7020-3388-9. p. 227–239.

31. CUNHA, A. Proença; SILVA, Alda Pereira; ROQUE, Odete Rodrigues - Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia. 4ª Edição ed. [S.l.] : Fundação Calouste Gulbenkian, 2012. ISBN 978-972-31-1435-5.

32. (HPMC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench , radix. *European Medicine Agency- Evaluation of medicines of Human Use* (2010).

33. PIERRO, F. DI, RAPACIOLI, G., FERRARA, T., TOGNI, S. - Use of a Standardized Extract from *Echinacea angustifolia* (Polinacea) for the Prevention of Respiratory tract infections. *Alternative Medicine Review*. 17:1 (2012) 36–41.

34. NAHAS, Richard; BALLA, Agneta - Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Canadian family physician Médecin de famille canadien* . ISSN 1715-5258. 57:1 (2011) 32.

35. CAPASSO, F., GAGINELLA, T.S., GRANDOLINI, G., IZZO, A.A.. - Phytotherapy. Em . [S.l.] : Springer Berlin Heidelberg, 2003. ISBN 978-3-642-55528-2.

36. SCHAPOWAL, Andreas - Efficacy and safety of Echinaforce in respiratory tract infections. *Wiener Medizinische Wochenschrift* . ISSN 00435341. 163:3-4 (2013) 102–105.

37. BARNES, J., ANDERSON, L. A, GIBBONS, S., PHILLIPSON, J.D. - *Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *The Journal of pharmacy and pharmacology* . ISSN 0022-3573. 57:8 (2005) 929–954.

38. (HPMC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill ., *Eucalyptus polybractea* R . T . Baker and / or *Eucalyptus* - *European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use* (2013).

39. NAVARRO, C., ORTEGA, T., RODRIGUEZ, J.A.G., STÜBING, G., PERIS, J.B. - Plantas medicinales y complementos de la dieta en las afecciones respiratorias. Infito, 2005 Disponível em WWW:<URL:http://www.infito.com/PUBLICACIONES/libro resfriados.pdf>. ISBN 8460935892.
40. JUERGENS, U.R., DETHLEFSEN, U., STEINKAMP, G., GILLISSEN, A., REPGES, R., VETTER, H. - Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: A double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory Medicine* . ISSN 09546111. 97:3 (2003) 250–256.
41. ELAISSI, A., ROUIS, Z., ABID, N.B.S., MABROUK, S., BEN SALEM, Y., BEL HAJ SALAH, K., AOUNI, M., FARHAT, F., CHEMLI, R., HARZALLAH-SKHIRI, F., KHOUJA, M.L. - Chemical Composition of 8 Eucalyptus species' Essential Oils and the Evaluation of Their Antibacterial, Antifungal and Antiviral activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine* . ISSN 1472-6882. 12:1 (2012) 81.
42. (HMPC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Assessment Report on *Foeniculum vulgares* Miller. *European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use* (2008).
43. BADGUJAR, Shamkant B.; PATEL, Vainav V.; BANDIVDEKAR, Atmaram H. - *Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. *BioMed Research International* . ISSN 2314-6133. 2014:2014) 1–32.
44. TANIRA, M.O.M., SHAH, A. H., MOHSIN, A., AGEEL, A. M., QURESHI, S. - Pharmacological and toxicological investigations on *Foeniculum vulgare* dried fruit extract in experimental animals. *Phytotherapy Research* . ISSN 0951418X. 10:1 (1996) 33–36.
45. RAHIMI, Roja; ARDEKANI, Mohammad Reza Shams - Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chinese Journal of Integrative Medicine* . ISSN 16720415. 19:1 (2013) 73–79.
46. HARWANSH, R.K., PATRA, K.C., PARETA, S.K., SINGH, J., BISWAS, R. - Pharmacological Studies on *Glycyrrhiza glabra*: a review. *Pharmacologyonline* 2. (2011). 1032–1038.

47. (HPMC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - *Assessment Report on Glycyrrhiza Glabra L . and / or Glycyrrhiza Inflata Bat . and / or Glycyrrhiza Uralensis Fisch ., Radix.. European Medicines Agency - Evaluation of Human Use (2013).*
48. DAMLE, Monica - Glycyrrhiza glabra (Liquorice) - a potent medicinal herb. *International Journal of Herbal Medicine.* 2:2 (2014) 132–136.
49. VILA, Roser; CAÑIGUERAL, Salvador - La hoja de hiedra en el tratamiento de las afecciones de vías respiratorias: Evidencias preclínicas y clínicas. *Revista de Fitoterapia .* ISSN 15760952. 11:1 (2011) 5–20.
50. HOLZINGER, Felix; CHENOT, Jean-François - Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM .* ISSN 1741-4288. 2011) 1–9.
51. (HMPC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - *Community Herbal Monograph on Hedera Helix L ., Folium.* European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use (2011).
52. LANG, Christopher; RÖTTGER-LÜER, Patricia; STAIGER, Christiane - A Valuable Option for the Treatment of Respiratory Diseases : Review on the Clinical Evidence of the Ivy Leaves Dry Extract EA 575 ® *. *Planta Med.* 2015) 1–7.
53. ZEIL, S.; SCHWANEBECK, U.; VOGELBERG, C. - Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine .* ISSN 1618095X. 21:10 (2014) 1216–1220.
54. FAZIO, S., POUSO, J., DOLINSKY, D., FERNANDEZ, A., HERNANDEZ, M., CLAVIER, G., HECKER, M. - Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine .* ISSN 09447113. 16:1 (2009) 17–24.
55. (HPMC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - *Assessment Report on Mentha X Piperita L., Aetheroleum.* *European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use (2008).*

56. ECCLES, R. - Menthol and related cooling compounds. *The Journal of pharmacy and pharmacology* . ISSN 0022-3573. 46:8 (1994) 618–630.
57. FARCO, Joseph A.; GRUNDMANN, Oliver - Menthol--pharmacology of an important naturally medicinal «cool». *Mini reviews in medicinal chemistry*. ISSN 1875-5607. 13:1 (2013) 124–31.
58. ECCLES, Ronald - Menthol: effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe. *Current allergy and asthma reports* . ISSN 1529-7322. 3:3 (2003) 210–214.
59. KAMATOU, G.P.P., VERMAAK, I., VILJOEN, A.M., LAWRENCE, B.M. - Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* . ISSN 00319422. 96:2013) 15–25.
60. LAUDE, E. A.; MORICE, A. H.; GRATTAN, T. J. - The Antitussive Effects of Menthol, Camphor and Cineole in Conscious Guinea-pigs. *Pulmonary Pharmacology*. 7:3 (1994) 179–184.
61. (HMPC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC and / or *Pelargonium reniforme* Curt ., radix. *European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use* (2013).
62. LIZOGUB, Viktor G.; RILEY, David S.; HEGER, Marianne - Efficacy of a *Pelargonium Sidoides* Preparation in Patients With the Common Cold: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Explore: The Journal of Science and Healing* . ISSN 15508307. 3:6 (2007) 573–584.
63. BROWN, Donald - *Pelargonium sidoides* Extract (EPs 7630): Alternative Treatment of Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Natural Medicine Journal*. 4:December (2009) 1–6.
64. BAO, Y., GAO, Y., KOCH, E., PAN, X., JIN, Y., CUI, X. - Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. *Phytomedicine*. ISSN 09447113. 22:4 (2015) 504–509.

65. NEUGEBAUER, P. *et al.* - A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures - Exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine*. ISSN 09447113. 12:1-2 (2005) 46–51.
66. NEUGEBAUER, P., MICKENHAGEN, A., SIEFER, O., WALGER, M. - Treatment of Respiratory Tract Infections with a *Pelargonium sidoides* Extract (EPs 7630) - Literature study. UMEA Universitet. EPs 7630 (2013).
67. MATTHYS, Heinrich; KOHLER, Stephan; KAMIN, Wolfgang - Safety and Tolerability of EPs 7630 in Clinical Trials. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. ISSN 2167-1052 APDS. 02:04 (2013).
68. (HMPC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Assessment report on *Sisymbrium officinale* (L.) Scop., herba. *European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use* (2014).
69. DI SOTTO, A., VITALONE, A., NICOLETTI, M., PICCIN, A., MAZZANTI, G. - Pharmacological and phytochemical study on a *Sisymbrium officinale* Scop. extract. *Journal of Ethnopharmacology*. ISSN 03788741. 127:3 (2010) 731–736.
70. (HPMC), COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis*. *European Medicines Agency - Evaluation of Medicines of Human Use* (2010).

Anexo

Exemplos de produtos de saúde à base de plantas vendidos em Farmácias.

	Composição	Apresentação	Classificação
	<p><i>Sisymbrium officinale</i> (L.) Scop</p>	<p>Pastilhas</p>	<p>Medicamento</p>
	<p><i>Hedera helix</i> L.</p>	<p>Xarope</p>	<p>Medicamento</p>
	<p>Eucaliptol Extrato de <i>Eucalyptus globulus</i> Labill <i>Althaea officinalis</i> L.</p>	<p>Xarope</p>	<p>Suplemento alimentar</p>
	<p><i>Salvia officinalis</i> L. Aloé vera Mel <i>Commiphora myrrha</i> Engler (mirra) <i>Mentha x piperita</i> L.</p>	<p>Comprimidos</p>	<p>Dispositivo médico</p>
	<p><i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perr. (cravinho) <i>Eucalyptus globulus</i> <i>Mentha x piperita</i> <i>Thymus vulgaris</i> <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees. (canela) <i>Pinus pinaster</i> Ait. (Pinheiro-silvestre)</p>	<p>Gotas</p>	<p>Suplemento Alimentar</p>

Afeções do Trato Respiratório Superior - O Contributo da Fitoterapia



Eucalyptus globulus

Pinus pinaster

Echinacea purpurea

Vitamina C

Cetraria islandica (L.)

Acharius

Drosera rotundifolia L.

Xarope

Suplemento Alimentar



Echinacea purpurea (L.)

Sambucus nigra L.

(sabugueiro)

Zinco

Vitamina C

Comprimidos

Suplemento alimentar

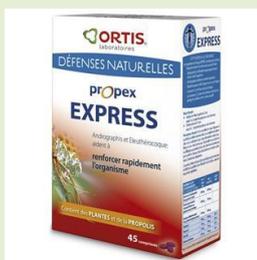


Echinacea purpurea (L.)

Salvia officinalis (L.)

Comprimidos

Suplemento alimentar



Andrographis paniculata

(Nees)

Panax ginseng C. A.

Mayer (Ginseng)

Própolis

Acerola

Vitamina E

Zinco e selénio

Comprimidos

Suplemento alimentar