

A fitoterapia no tratamento de doenças não complicadas das vias respiratórias superiores associadas a gripe e constipação

Mariana Silva Lourenço

Dissertação Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da
Professora Doutora Maria da Graça Miguel

A fitoterapia no tratamento de doenças não complicadas das vias respiratórias superiores associadas a gripe e constipação

Mariana Silva Lourenço

Dissertação Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da
Professora Doutora Maria da Graça Miguel

2023

A fitoterapia no tratamento de doenças não complicadas das vias respiratórias superiores associadas a gripe e constipação

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright Mariana Silva Lourenço

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Primeiramente, um agradecimento muito especial direcionado à professora orientadora desta tese final, professora doutora Maria Graça Miguel, por ter estado incansavelmente e sempre presente, disponível para auxiliar, transmitir conhecimento, melhorar o meu desempenho tanto na realização da tese como no decorrer de todo o curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Agradeço à professora Isabel Ramalinho, que considero que seja uma pessoa importante no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pela preocupação e atenção demonstrada no decorrer de todo o percurso académico para com todos os alunos.

Agradeço a todos os outros professores que contribuíram para a minha aprendizagem e evolução, nas mais diversas matérias e me prepararam para lidar com o quotidiano de um futuro farmacêutico.

Agradeço de coração aos meus pais, Anabela e João e, à minha irmã Carmen, que são os meus pilares, hoje e sempre. Eles foram e são quem me faz querer ser uma melhor pessoa e profissional. Eles incentivam-me a crescer e a nunca desistir, seja qual for o obstáculo.

Agradeço também aos meus amigos, a todos eles, o meu muito obrigado, por toda a força, apoio e amizade que sempre me transmitiram.

Por último, agradeço aos meus colegas, todos os que me foram acompanhando ao longo deste percurso, desde o princípio ao fim.

Resumo

A gripe e constipação são doenças não complicadas das vias respiratórias superiores, que aparecem sazonalmente no quotidiano de uma farmácia comunitária. É importante saber diferenciar de outras doenças que possam surgir, como é o caso da rinite, sinusite, COVID-19. Hoje em dia, a utilização de plantas medicinais encontra-se em evolução no tratamento destas doenças, na medida em que várias plantas apresentam ações terapêuticas no tratamento de mialgias, congestão nasal, rinorreia, tosse, etc.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica com base em publicações científicas sobre a gripe e constipação, com intuito de identificar a diferença entre estas doenças, conhecer os seus sintomas, saber quais os tratamentos farmacológicos e conhecer algumas plantas (*Althaea officinalis* L., *Eucalyptus globulus* Labill., *Grindelia robusta* Nutt., *Centraria islandica* (L.) Ach., *Sambucus nigra* L., *Thymus vulgaris* L.) que podem fazer parte de produtos à base de plantas com ação no tratamento de transtornos menores associados a constipação e gripe e, por último, perceber qual o papel do farmacêutico na indicação destes produtos à base de plantas.

A alteia é indicada na tosse seca, irritação da mucosa oral ou faríngea. As folhas do eucalipto são utilizadas com tratamento interno de catarros e vias respiratórias. A grindélia tem indicação terapêutica na tosse produtiva e catarro do trato respiratório superior. O líquen-da-Islândia é indicado como demulcente no tratamento de irritações orais ou faríngeas, tosse seca e perda temporária de apetite. O sabugueiro é indicado como diaforético no tratamento da constipação, febre e calafrios. O tomilho tem indicação na tosse produtiva associada a constipação.

O papel do farmacêutico é essencial no aconselhamento da utilização de produtos cuja composição tem plantas medicinais. Este deve conhecer as ações farmacológicas das plantas, para poder recomendar esses produtos com segurança no tratamento dos transtornos menores associados a gripe e constipação.

Palavras-chave: gripe, constipação, sintomas, fitoterapia, plantas medicinais, farmacêutico.

Abstract

Flu and colds are minor diseases of the upper respiratory tract, which appear seasonally in the daily routine of a community pharmacy. It is important to know how to distinguish from other diseases that may appear, such as rhinitis, sinusitis, COVID-19. Nowadays, the use of medicinal plants is in progress in the treatment of these diseases, as several plants present therapeutic actions in the treatment of myalgia, nasal congestion, rhinorrhea, cough, etc.

This work consists of a bibliographical review based on scientific publications on flu and colds, with the aim of identifying the difference between these diseases, knowing their symptoms, knowing what pharmacological treatments are available and knowing some plants (*Althaea officinalis* L., *Eucalyptus globulus* Labill., *Grindelia robusta* Nutt., *Centraria islandica* (L.), *Sambucus nigra* L., *Thymus vulgaris* L.) which can be part of herbal medicines, with action in the treatment of minor disorders associated with colds and flu and, finally, find out the role of pharmacists in the indication of these herbal medicines.

Marshmallow root is indicated for dry cough, relief of the oral or pharyngeal mucosa. Eucalyptus leaves are used for internal treatment of phlegm and respiratory tract. Grindelia is therapeutically indicated for productive coughs and phlegm in the upper respiratory tract. Iceland moss is indicated as a demulcent in the treatment of oral or pharyngeal irritations, dry cough and temporary loss of appetite. Elderberry is indicated as a diaphoretic in the treatment of colds, fever and chills. Thyme has indication in productive cough associated with colds.

The role of the pharmacist is essential in providing advice using herbal medicines. They must know the pharmacological actions of the plants that make part of products, to be able to recommend them safely in the treatment of minor disorders associated with flu and colds.

Keywords: flu, cold, symptoms, phytotherapy, medicinal plants, pharmacist

Índice

Índice	7
Índice de abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Gripe e constipação	14
2.1. Gripe	15
2.2. Constipação	19
2.3. Outras doenças não complicadas do trato respiratório superior	21
2.3.1. Sinusite	22
2.3.2. Rinite	23
2.3.3. COVID-19	25
2.4. Sistema Imunitário	25
3. Transtornos menores associados a Gripe e Constipação	28
3.1. Febre, cefaleia e mialgias	29
3.2. Rinorreia e congestão nasal	32
3.3. Tosse	36
4. A fitoterapia no tratamento da gripe e constipação	42
4.1. Alteia	44
4.2. Eucalipto	48
4.3. Grindélia	52
4.4. Líquen-da-Islândia	55
4.5. Sabugueiro	59
4.6. Tomilho	62
5. Papel do farmacêutico no tratamento da Gripe e Constipação	66
6. Considerações Finais	69
7. Referências Bibliográficas	72
Anexo 1 - Pesquisa de produtos à base de plantas	84
Anexo 2 - Tratamento Farmacológico na Gripe e Constipação	93

Índice de abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

CBM - Concentração bactericida mínima

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CIM - Concentração inibitória mínima

DGS – Direção Geral da Saúde

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

EMA – *European Medicines Agency*

ESCOP - *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*

FDA – *Food and Drug Administration*

HMPC – *Committee on Herbal Medicinal Products*

ICAM-1 – *Intercellular adhesion molecule-1*

IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IgE – Imunoglobulina E

IMAO - Inibidores da monoamina oxidase

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

ITRS – Infecções do trato respiratório superior

Mcg - Microgramas

MDCK - *Madin-Darby canine kidney*

MHRA - *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MNSRM-EF - Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR – *Polymerase chain reaction*

SARS-CoV-2 - *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

1. Introdução

O termo 'produtos de saúde à base de plantas' designa medicamentos, suplementos alimentares, cosméticos e dispositivos médicos que contêm na sua composição, como princípio ativo, uma preparação à base de plantas ou a própria planta medicinal.(1) Assim, as plantas chegam ao utente não só sob a forma de medicamento à base de plantas, mas também sob forma de suplementos alimentares e dispositivos médicos, como se pode confirmar no quadro 1.1. do anexo 1.

Os medicamentos à base de plantas definem-se por qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas (2).

Segundo a diretiva 2002/46/CE, os suplementos alimentares são géneros alimentícios com algumas especificidades, como o facto de se destinar a complementar ou suplementar a alimentação normal, ser uma fonte concentrada de nutrientes ou outras substâncias, comercializar-se em forma doseada, consumindo-se em pequenas unidades de medida (3). É importante distinguir entre medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares à base de plantas. Os medicamentos à base de plantas tratam ou previnem doenças em seres humanos, tendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica. Pelo contrário, os suplementos alimentares não são destinados para o tratamento, mas melhoram as funções fisiológicas ou reduzem o risco de doença em pessoas saudáveis (1).

Os dispositivos médicos abrangidos pela Diretiva n.º 93/42/CEE, transposta para a lei nacional pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, são importantes instrumentos de saúde que englobam um vasto conjunto de produtos. São destinados a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana, no entanto devem atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas (4). Estão divididos em quatro classes de risco atendendo à vulnerabilidade do corpo humano e aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico (5).

A utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) é hoje uma prática integrante do sistema de saúde. O utente pode adquirir medicamentos de três formas possíveis: por prescrição médica, por indicação farmacêutica ou por automedicação. Tanto a indicação farmacêutica como a automedicação têm de estar limitadas a situações clínicas bem definidas e devem efetuar-se de acordo com as especificações estabelecidas para aqueles medicamentos(6).

A indicação farmacêutica ocorre quando o farmacêutico se responsabiliza pelo aconselhamento de um MNSRM e/ou indicação de terapêuticas não farmacológicas, com o intuito de aliviar ou resolver um problema de saúde apresentado pelo utente, como um transtorno menor. O transtorno menor trata-se de um problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde da pessoa (7,8).

A automedicação é a utilização de MNSRM, que se destina ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade e que podem ser acompanhadas ou não de aconselhamento de um profissional de saúde (6,7).

Quando surgem alterações climatéricas, e mais frequentemente no Inverno, observa-se maior afluência na farmácia comunitária de utentes com sintomas de síndrome gripal ou constipação. A seleção de um medicamento requer que o farmacêutico tenha formação atualizada sobre indicação farmacêutica nos vários transtornos menores (9).

Quer a situação abordada se trate de constipação, gripe, rinite alérgica, sinusite, estão inerentes determinados transtornos menores que serão abordados, tais como: cefaleia, mialgias, febre, rinorreia, congestão nasal e tosse.

As infeções do trato respiratório superior (ITRS) são as doenças mais comuns nos humanos. As diferenças na apresentação clínica não são tão úteis em identificar o agente causador de uma ITRS, mas tem havido um interesse crescente em melhorar a precisão do diagnóstico sintomático de infeções virais emergentes, porque o diagnóstico precoce é essencial para qualquer terapia antiviral e para o início de medidas de saúde pública na comunidade. A expressão clínica das ITRS é variável e é parcialmente influenciada pela natureza do vírus infetante, mas em maior extensão é modulada pela idade, estado fisiológico e experiência imunológica do hospedeiro (10).

Os vírus, em particular o vírus Influenza, têm vindo a aparecer de tempos em tempos na população, provocando epidemias e pandemias que são ultrapassadas graças à evolução e desenvolvimento da Saúde Pública e pela introdução de medidas sanitárias implementadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e outras entidades de saúde responsáveis pelo controlo de propagação.

Em 1918, surgiu a pandemia de gripe espanhola, provocada por um vírus influenza A (H1N1), particularmente virulento, proveniente das aves, foi o surto de doença infecciosa mais significativo conhecido pelos humanos, causando aproximadamente 40 a 50 milhões de mortes em um ano (11).

Em 1957, a pandemia de gripe asiática foi desencadeada pelo surgimento de um novo subtipo H2 da gripe A na província de Hunan, na China (11).

O primeiro relato de infeção humana com o vírus aviário H5N1 ocorreu em 1997 em Hong Kong. O vírus ressurgiu em 2003 como um vírus antigénica e geneticamente diferente que se espalhou amplamente pelas populações de aves selvagens e domésticas na Ásia, África e Europa. Em 10 de agosto de 2012, foram notificados 608 casos e 350 óbitos por causa da infeção pelo H5N1 (11).

Foi detetado no México, um novo vírus influenza A H1N1 (antigo vírus influenza de origem suína) e em março 2009 surgiu um surto que se espalhou por todo o mundo, levando a OMS em 11 de junho de 2009 a declarar a fase 6, indicando infeção humana generalizada, para a pandemia de influenza (11). Assim, foi em 2009, que pela primeira vez, circulou o vírus da gripe A(H1N1)pdm09, e ao qual se designou por “Gripe A”. A designação “Gripe A” não está atualmente em vigor, pois a circulação do vírus do subtipo A(H1N1)pdm09 tornou-se natural, passando a ser uma gripe sazonal sem nenhuma especificidade, nomeadamente no que respeita a cuidados especiais de isolamento com doentes/contactos. Os vírus que causam epidemias de gripe podem ser dos tipos A e B, originando a chamada gripe sazonal (outono/inverno) e circulam todos os anos, embora, em diferentes proporções (12).

Em agosto de 2011, a CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) relatou o primeiro caso de infeção por influenza devido ao vírus influenza A H3N2 variante (H3N2v). O H3N2v é considerado um vírus variante por ser diferente dos vírus influenza A que circulam entre

humanos, contém genes de vírus aviários, suínos e humanos e o gene M do vírus pandémico H1N1 de 2009. O vírus parece espalhar-se mais facilmente de porcos para pessoas do que outros vírus variantes, mas tem transmissão limitada de pessoa para pessoa (11).

Em 2019, surgiu a pandemia de COVID-19, causada por um surto de SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que se propagou globalmente. Os primeiros casos do novo coronavírus foram detetados pela primeira vez na China em dezembro de 2019, este disseminou rapidamente para outros países do mundo. Isto levou a OMS a declarar uma emergência de Saúde Pública de importância internacional em 30 de janeiro de 2020, e a caracterizar o surto como uma pandemia em 11 de março de 2020 (13).

Esta dissertação trata-se de uma pesquisa bibliográfica com revisão de literatura. A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo a bases de dados como Pubmed®, ReCAP® e livros das áreas de Fitoterapia e Farmácia.

No decorrer da prática clínica adquirida em farmácia comunitária observei uma crescente procura por parte do utente de medicamentos à base de plantas. Daqui surgiu a vontade de perceber efetivamente quais os benefícios destes medicamentos, a sua eficácia no nível científico, contra-indicações, e perceber a importância do crescimento desta área da fitoterapia.

Para realização desta monografia, recorri à pesquisa de MNSRM, medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) e produtos de saúde à base de plantas que são dispensados nas farmácias comunitárias e, pesquisei quais as plantas que fazem parte da sua composição, esses dados são apresentados no quadro 1.1., anexo 1. A partir daqui foi feita uma lista de um conjunto de plantas com ação na gripe e constipação das quais selecionei seis: alteia, eucalipto, grindélia, líquen-da-Islândia, sabugueiro e tomilho. Escolhi abordar a alteia, eucalipto, grindélia e o tomilho, uma vez que estão mais frequentemente presentes nos produtos à base de plantas vendidos em farmácia comunitária. Quanto às outras plantas, foram selecionadas por curiosidade sobre a sua ação farmacológica.

Pretende-se com esta monografia fazer uma revisão bibliográfica com base em publicações científicas sobre estas plantas, perceber a diferença entre gripe e constipação, explicar quais os transtornos menores associados, saber qual o tratamento farmacológico e não farmacológico no tratamento de transtornos menores associados a constipação e gripe, perceber

a ação das plantas no tratamento da gripe e constipação e perceber o papel do farmacêutico na indicação dos produtos à base de plantas.

2. Gripe e constipação

A gripe e constipação são ambas doenças respiratórias contagiosas, provocadas por vírus diferentes. A gripe é causada pelo vírus influenza, enquanto a constipação é causada por um diferente número de vírus incluindo rinovírus, parainfluenza e coronavírus sazonais (incluindo os tipos 229E, NL63, OC43, HKUI). É difícil a distinção na identificação entre gripe e constipação, devido à similaridade dos seus sintomas, assinalados no quadro 2.1. De um modo geral, a gripe é uma forma de doença mais grave do que a constipação, cujos sintomas são tipicamente mais intensos e com início abrupto (14).

Quadro 2.1. Sintomas principais na gripe e constipação(14,15)

Sintomas	Constipação	Gripe
Início dos sintomas	Gradual	Abrupto
Duração dos sintomas	3-14 dias	7-14 dias (cansaço e tosse podem permanecer)
Período de incubação	24-72h (pode ser entre 10-12h)	24-96h
Febre	Raro em adultos, algumas vezes em crianças	Comum, durante 3-4 dias
Cefaleia	Raro	Comum
Mialgias	Ligeiro	Frequente, por vezes intensa
Arrepios	Não comum	Comum
Fadiga e fraqueza	Ligeiro	Comum. Pode durar 2-3 semanas
Congestão nasal	Frequente	Por vezes
Espirros	Frequente	Por vezes
Dor de garganta	Frequente	Por vezes
Tosse e sensação de 'peso no peito'	Ligeira a moderada; habitualmente tosse seca	Frequente; pode tornar-se produtiva
Dificuldade respiratória	Não	Não
Sensação de cheiro e sabor	Reduzido	Reduzido
Mal-estar, náusea e vômitos	Raro	Raro em adultos, comum em crianças
Diarreia	Não	Raro em adultos, por vezes em crianças

2.1. Gripe

A gripe é uma doença respiratória aguda contagiosa causada pelo vírus Influenza, que afeta o trato respiratório superior, afetando o nariz, garganta e, por vezes, os pulmões (15,16).

Existem quatro tipos de vírus Influenza: A, B, C e D. Os vírus Influenza dos tipos A, B e C são membros da família *Orthomyxoviridae* e afetam muitas espécies, incluindo humanos, porcos, cavalos e pássaros. Os vírus Influenza A e B são os dois tipos principais causadores da maioria das doenças nos humanos e da gripe sazonal. As infecções causadas pelo vírus Influenza C geralmente causam sintomas leves e não se observou que sejam causa de epidemias em humanos. Os vírus Influenza D afetam principalmente o gado e não são conhecidos por causar doença em humanos(11).

Os vírus da gripe tipo A são classificados em dois subtipos [A(H1N1) e A(H3N2)] e o B é classificado em duas linhagens [B(Victoria) e B(Yamagata)] (17).

Os vírus influenza A apresentam uma forma esférica e contém um envelope viral onde estão inseridas duas glicoproteínas, a hemaglutinina e a neuraminidase, e um canal iónico, o M2. O genoma viral é composto por RNA de cadeia simples negativa. As glicoproteínas atuam como antígenos, ou seja, estruturas moleculares que estão na superfície dos vírus, que são reconhecidos pelo sistema imunitário e podem desencadear uma resposta imunitária, tal como a produção de anticorpos capazes de bloquear infecção. A hemaglutinina permite ao vírus Influenza entrar nas células do hospedeiro ligando-se aos receptores de ácido siálico, é também o antígeno principal para o qual os anticorpos são direcionados na exposição e, para além disto, também participa no processo de fusão, onde após a diminuição do pH dentro do endossoma sofre uma alteração na sua conformação que a leva a expor o péptido de fusão. A neuraminidase permite a libertação de novas células virais da célula hospedeira, catalisando a rutura da ligação ao ácido siálico (11,17,18).

Os vírus influenza estão constantemente a sofrer alterações, e podem se alterar de duas formas: '*antigenic drift*' e '*antigenic shift*'. Os vírus Influenza tipo A sofrem tanto '*antigenic drift*' como '*antigenic shift*' e são os únicos vírus da gripe conhecidos por causar pandemias, enquanto os vírus Influenza tipo B se alteram apenas por um processo gradual de '*antigenic drift*' (17).

O *'antigenic drift'* consiste em pequenas alterações ou mutações nos genes dos vírus que podem levar a alterações nas suas proteínas de superfície. Estas alterações acontecem continuamente ao longo do tempo, à medida que os vírus se replicam. Quando acontece *'antigenic drift'*, o sistema imunitário pode não reconhecer o novo vírus e a pessoa ainda que vacinada, torna-se suscetível à gripe, visto que os anticorpos existentes no organismo não reconhecem e não neutralizam os vírus recentes, pelo facto de as propriedades antigénicas virais terem sido alteradas. Por isso, as pessoas podem ter gripe mais do que uma vez e a composição da vacina da gripe é anualmente reavaliada e atualizada, para acompanhar a evolução do vírus(17).

O *'antigenic shift'* ocorre quando o vírus influenza adquire uma hemaglutinina e/ou neuraminidase por meio de rearranjo genético em vez de mutações pontuais. Resulta no surgimento de um novo vírus influenza e carrega o potencial de causar uma pandemia. No entanto, a novidade por si só é insuficiente para causar uma pandemia de gripe, o vírus deve ser capaz de se replicar em humanos, se espalhar de pessoa para pessoa e afetar uma população suscetível (17).

A gripe pode causar doença moderada a grave e, por vezes, pode levar à morte. Normalmente, é de início súbito, e as pessoas sentem alguns ou todos os sintomas, tais como: febre ou *'sentir-se febril ou arrepiado'*, tosse seca, dor de garganta, rinorreia ou congestão nasal, mialgias, cefaleias, cansaço, algumas pessoas também podem ter vómitos e diarreia, sendo os últimos mais comuns em crianças. Nas crianças também é observado náuseas, vómitos e otite média (11,16).

A maioria dos especialistas acredita que os vírus da gripe se propagam principalmente por pequenas gotículas produzidas quando as pessoas com gripe tosem, espirram ou falam. Com menos frequência, a transmissão também pode ocorrer se uma pessoa tocar em uma superfície ou objeto contaminado e, em seguida, tocar na boca, nariz ou olhos (11,16).

O tempo entre a pessoa ser exposta ao vírus até que os sintomas se iniciem é cerca de 2 dias, podendo ser entre 1 a 4 dias. O doente com gripe pode transmitir a doença a outra pessoa, mesmo sem saber que está doente, visto que a fase inicial da doença, nos primeiros 3-4 dias após os sintomas iniciarem é a fase mais contagiosa do vírus. Outras pessoas, especialmente crianças

e pessoas com sistema imunitário enfraquecido, podem estar suscetíveis a infetar outros por um tempo mais prolongado (11,16).

A patogénese da gripe em humanos não é bem compreendida. A gravidade da infeção é determinada pelo equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro. O percurso clínico e o resultado são afetados pela idade, imunocompetência, características virais, tabaco, comorbilidades, gravidez e o grau de imunidade adquirida previamente. As complicações podem incluir exacerbação das comorbilidades subjacentes e agravamento das patologias crónicas, pneumonia viral primária, pneumonia bacteriana secundária ou outras doenças respiratórias (ex: sinusite, bronquite, otite), encefalopatia, mielite transversa, miosite, miocardite, pericardite e síndrome de Reye (11,16).

Certas pessoas têm risco mais elevado de desenvolver complicações relacionadas com a gripe, entre as quais: indivíduos com idade superior a 65 anos, indivíduos com condições médicas crónicas (asma, diabetes, doença cardíaca, doença renal crónica), indivíduos com condições imunossupressoras (doenças malignas ou SIDA) ou indivíduos sob tratamento com esteróides ou quimioterapia, grávidas, crianças com idade inferior a 5 anos, profissionais de saúde (15,16).

A gripe ocorre, geralmente, entre novembro e março, no hemisfério Norte, e entre abril e setembro, no hemisfério Sul (meses frios locais), pelo que é designada por sazonal (relacionada com a estação do ano) (12).

A imunidade ao vírus influenza ocorre como resultado do desenvolvimento de anticorpos direcionados aos antígenos de superfície, particularmente a hemaglutinina, aproximadamente duas semanas após vacinação. No entanto, a imunidade a um subtipo do vírus influenza não significa proteção contra outros subtipos de influenza. Além disso, a imunidade a uma variante antigénica de um subtipo de vírus influenza pode não conferir proteção contra outras variantes antigénicas (11).

A vacinação contra a gripe é a principal medida de prevenção contra a gripe e tem como objetivo proteger as pessoas mais vulneráveis, prevenindo a doença e as suas complicações. Como em Portugal, o pico da atividade gripal tem ocorrido entre dezembro e fevereiro, a vacinação deve ser feita, preferencialmente até ao final do ano, podendo, no entanto, decorrer durante todo o Outono e Inverno (12).

As vacinas são tetravalentes, ou seja, protegem contra quatro vírus da gripe diferentes – vírus Influenza A H1N1, vírus Influenza A H3N2 e dois vírus Influenza B (11).

Na época 2022-2023, em Portugal, foram disponibilizadas vacinas contra a gripe tetravalentes inativadas: Influvac Tetra[®]; Vaxigrip Tetra[®]; Efluelda[®]. Estas vacinas são recomendadas a adultos e crianças a partir dos seis meses de idade. Os indivíduos alérgicos a um ingrediente da vacina contra a gripe, como proteínas de ovo ou gelatina e antibióticos, não devem receber a vacina sem consultar previamente um médico (19,20).

As epidemias sazonais de gripe são resultado de *viral antigenic drift*, e por esse motivo a composição da vacina da gripe é alterada todos os anos. As vacinas da gripe sazonal são preparadas para proteger contra os vírus da gripe que são antígenicamente similares ao vírus usado para fazer a vacina, estes vírus são indicados por uma pesquisa que indica quais serão mais comuns durante a temporada seguinte (11).

A proteção contra a gripe pode variar de ano para ano, depende da idade e do estado de saúde da pessoa a quem é administrada e da semelhança/compatibilidade entre os vírus presentes na vacina e os vírus circulantes. A vacina deve ser administrada de forma anual porque a proteção imunitária conferida pela vacinação diminui ao longo do tempo e sua nova administração permite otimizar a proteção contra a gripe. Para além disso, sabe-se que os vírus estão em constante mudança, então a composição das vacinas é revista e atualizada para proteção contra os vírus indicados pela pesquisa que serão mais comuns durante a próxima temporada (11). De acordo com a recomendação da OMS, as vacinas tetravalentes inativadas contra a gripe na época 2022-2023, no Hemisfério Norte, incluíram na sua composição as seguintes estirpes: A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09; A/Darwin/9/2021 (H3N2); B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage) e B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage) (19).

O tratamento da gripe é principalmente sintomático para indivíduos com gripe sazonal não complicada. Pacientes com alto risco de desenvolver complicações graves ou progressivas da gripe podem beneficiar do uso de agente antivirais (15).

Existem atualmente quatro fármacos antivirais aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), recomendados no tratamento da gripe: fosfato de oseltamivir (Tamiflu[®]), zanamivir (Relenza[®]), peramivir (Rapivab[®]) e marboxil de baloxavir (Xofluza[®]). O tratamento

farmacológico para a gripe é muito limitado, devido à resistência existente aos medicamentos antivirais—adamantanos (amantadina, rimantadina) e oseltamivir. Oseltamivir e zanamivir são inibidores das neuraminidases que têm atividade contra ambos os vírus Influenza A e B, enquanto os adamantanos têm atividade apenas contra vírus Influenza H1N1. Os agentes antivíricos utilizados contra o vírus Influenza são tanto mais efetivos se iniciados dentro de 48h do início da doença. Podem reduzir os riscos de complicações, tais como infeções de ouvidos nas crianças, complicações respiratórias que requeiram antibiótico e hospitalização no caso do adulto. Recomenda-se, então, que o tratamento seja imediato para pessoas com gripe ou suspeita de gripe e que apresentem maior risco de complicações graves (11,21).

No entanto, devido à elevada taxa de mutação do genoma do vírus, o tratamento existente no mercado não é eficaz contra os vírus resistentes. É o caso dos inibidores da neuraminidase, como o oseltamivir e zanamivir, e os inibidores do canal iónico M2, como a amantidina e rimantadina, que impedem que o vírus infete células. Estes antivirais são comercializados, no entanto, têm vindo a ser retirados do mercado devido à existência de efeitos secundários graves e pelo facto de os vírus que têm aparecido mais recentemente apresentarem mutações resistentes a estes antivirais (18).

2.2. Constipação

A constipação é uma infeção viral moderada que afeta nariz, garganta, seios perinasais e vias aéreas superiores. Mais de 200 vírus diferentes podem causar constipação, sendo os rinovírus os causadores mais comuns (30-50% das constipações), coronavírus são os segundos causadores (10-15%). Outros tipos de vírus, tais como vírus influenza, vírus parainfluenza, enterovírus, adenovírus, vírus sinciciais respiratórios e metapneumovírus, são também potenciais causas. O pico de incidência é durante o Outono ou Inverno, mas pode ocorrer em qualquer altura do ano (15).

O vírus invade a cavidade nasal e o epitélio brônquico, causa danos às células ciliadas, que por sua vez, libertam mediadores inflamatórios e causam inflamação do revestimento do tecido nasal. O edema é resultado do aumento da permeabilidade das paredes celulares capilares, e daí surge o aparecimento da congestão nasal e espirros na pessoa infetada. O corrimento nasal na

parte de trás da garganta, também pode estar presente e espalhar os vírus, causando assim dor de garganta e tosse (22).

Geralmente a gravidade dos sintomas aumenta rapidamente, atingindo o pico 2 a 3 dias após a infecção, com duração média de sintomas de 7 a 10 dias, mas alguns sintomas persistem por mais 3 semanas,(10) mas por vezes pode complicar-se dando origem a uma infecção bacteriana (22).

Da mesma forma que na gripe, a constipação é transmitida por contacto direto, indireto e transmissão aérea (15).

As constipações são normalmente inofensivas e desaparecem sem quaisquer consequências, mas por vezes, pode ocorrer uma infecção bacteriana nas vias respiratórias após uma infecção viral e causar problemas graves em vários locais, como nos seios perinasais (23). A constipação pode exacerbar doenças respiratórias tais como asma e bronquite crónica, e levar a complicações tais como sinusite purulenta e otite média, seja pela própria infecção viral ou por infecção bacteriana. Em casos severos, os indivíduos podem desenvolver bronquite e pneumonia (15). A maioria das pessoas não desenvolve complicações, contudo estas podem ser severas e raramente, causar risco de vida (24).

O encaminhamento ao médico é apropriado para os pacientes com suspeita de constipação quando estes são imunocomprometidos, possuem doenças cardiopulmonares pré-existentes, apresentam febre superior a 38,6°C, dor no peito, dificuldade em respirar, agravamento dos sintomas ou desenvolvimento de sintomas durante automedicação; terapia imunossupressora crónica ou de antivirais; doentes frágeis de idade avançada; crianças com idade inferior a 9 meses; hipersensibilidade aos MNSRM recomendados,(24) arrepios em adultos, febre durante 5 ou mais dias ou febre que volta após um período sem febre, aumento de temperatura ou febre durante mais de 2 dias em crianças, sintomas que não melhoram e até pioram, irritabilidade excessiva em crianças, confusão, vômitos, diarreia severa e desidratação severa, falta de apetite em crianças, abaulamento fontanela em crianças, sintomas de meningite(15). Para além disso, devem também ser encaminhados ao médico pacientes com sintomas sugestivos de rinite não alérgica, otite média, sinusite ou problemas do trato

respiratório inferior como pneumonia, asma, bronquite, e os pacientes que não respondem à medicação aconselhada (24).

Devido a existirem vários vírus causadores de constipação, o facto de recuperar de uma constipação não significa que não poderá contrair uma nova constipação. O sistema imunitário necessita de aprender a combater o novo vírus, e isso, significa que não é possível, ou não é tão fácil a vacinação contra as constipações (23).

Relativamente ao tratamento, não existe um medicamento específico, visto que são diversos os vírus responsáveis pelo seu aparecimento (23) assim, o principal objetivo é prevenir a transmissão de vírus e aliviar os sintomas incomodativos (24).

Como a constipação é normalmente auto-limitada, a utilização de MNSRM visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, enquanto a infeção segue o seu curso e se resolve com o tempo. Além disso, o uso de medicamentos não só ajuda a restaurar a função nasal normal, mas também podem ajudar a prevenir complicações (15). Os antibióticos não são efetivos contra constipações e só devem ser utilizados em caso de infeções bacterianas(23).

Existem alguns cuidados que as pessoas podem ter para evitar adquirir constipações, tal como manter distância de pessoas doentes e a lavagem adequada das mãos. Se a pessoa já está doente e sintomática, o melhor comportamento será o distanciamento social, o que significa que também não deve ir trabalhar com sintomas, ou utilizar de forma adequada barreiras físicas (máscaras) (23).

2.3. Outras doenças não complicadas do sistema respiratório superior

Outras ITRS podem surgir na farmácia comunitária e requerer um diagnóstico diferencial tais como a rinossinusite ou sinusite, rinite, faringite, otite média, amigdalite, podendo até ser necessário o encaminhamento ao médico para sua resolução. Para além destas doenças, com o aparecimento da COVID-19, surgiu a necessidade de resposta pela classe farmacêutica no controlo dos transtornos menores que lhe estão associados, prevenção e gestão das suas complicações.

2.3.1. Sinusite

A sinusite é uma inflamação e/ou infecção dos seios perinasais ou dos espaços de ar revestidos por membrana, em redor do nariz,(25) que tem duração inferior a quatro semanas(26). Trata-se de uma condição crónica ou aguda que afeta o nariz e os seios perinasais(15). Por envolver toda a mucosa nasal, atualmente, é preferido o termo rinossinusite(25).

Os seios perinasais são cavidades cheias de ar localizadas no esqueleto facial e revestidas por uma mucosa idêntica à do restante aparelho respiratório, localizadas nas bochechas (maxilar), testa (frontal) e ao redor dos olhos (etmoidal), que estão conectadas ao nariz e à garganta por canais estreitos chamados ostia. Em circunstâncias normais, os seios da face ajudam a aquecer e humedecer o ar inalado, além de produzir muco para reter agressores transportados pelo ar e prevenir infeções. A sinusite é geralmente uma complicação de uma constipação, em que os seios da face ficam bloqueados e cheios de fluido, levando à produção de secreções nasais espessas e inchaço do revestimento dos seios da face e nariz (15). As secreções mucosas ficam retidas, as defesas locais são prejudicadas e as bactérias das superfícies adjacentes começam a proliferar (25).

Os sinais e sintomas incluem: inchaço e/ou pressão em redor dos olhos, bochechas, nariz e testa; corrimento por trás da garganta; secreção nasal espessa, amarelo-esverdeada; dor de garganta, dores dentárias (maxilar superior); febre (indicação de que a infeção pode estar para além dos seios da face) (15); congestão ou obstrução nasal; preenchimento facial, dor ou pressão facial; cefaleia; dor/pressão/preenchimento nos ouvidos, halitose e fadiga (25).

Para além destes sintomas, pode ser necessário o encaminhamento ao médico, em caso de: febre superior a 39°C ou calafrios em adultos; febre por cinco ou mais dias ou retorno após período sem febre em adultos; febre superior a 38°C em lactentes; febre crescente ou febre com duração superior a dois dias em crianças de qualquer idade; sintomas que não melhoram ou que pioram em crianças; irritabilidade excessiva em crianças; falta de apetite em crianças; protuberância no ponto mole do crânio em crianças (abaulamento da fontanela) (15).

É importante tentar diferenciar entre rinossinusite viral e bacteriana para evitar o uso inadequado de antibióticos. Isso baseia-se na duração da doença, gravidade inicial da doença e

agravamento da sintomatologia. A rinossinusite viral geralmente melhora em 7 a 10 dias; portanto, um diagnóstico de rinossinusite bacteriana aguda requer sintomas persistentes (10 dias ou mais) sem evidência de melhoria ou agravamento dos sintomas (25), ou seja, novo início de febre, cefaleia ou aumento de secreção nasal após uma ITRS que durou 5-6 dias e cujo paciente apresentava melhorias iniciais (26). A rinossinusite bacteriana aguda também pode ser suspeitada se o paciente apresentar sintomas graves no início da doença (25).

2.3.2. Rinite

A rinite apresenta um ou mais dos seguintes sintomas: congestão nasal, rinorreia (anterior e posterior), espirros e comichão nasal. Pode ter uma base alérgica ou não-alérgica (26).

Os sinais e sintomas de rinite alérgica incluem prurido nos olhos, nariz, palato e ouvidos; espirros; rinorreia; sintomas sazonais; história familiar de alergias; sintomas despoletados por alérgenos específicos; presença de asma ou eczema (26). Apresenta sintomas bilaterais; manifestações mais graves de manhã, melhoria durante o dia, volta a agravar à noite; frequentes espirros paroxísticos; rinorreia anterior e aquosa; obstrução nasal variável; frequente conjuntivite (olhos vermelhos, irritados com vasos sanguíneos proeminentes); pode estar presente dor e pressão facial devido à congestão; pode estar presente dor de garganta devido à irritação causada por corrimento posterior nasal; rara anosmia e rara epistaxis (24).

Os sinais e sintomas de rinite não-alérgica incluem sensibilidade a fumo, perfume, mudanças climáticas e substâncias irritantes ambientais; história prévia de testes alérgicos negativos; uso excessivo de medicamentos descongestionantes tópicos; presença de crostas ou ressecamento nasal e dor facial (26). Apresenta sintomas unilaterais comuns, mas também podem ser bilaterais, persistentes dia e noite; pouco ou nenhum espirro; rinorreia posterior, aquosa ou espessa e/ou mucopurulenta (associada a uma infecção); não há presença de prurido ou conjuntivite; congestão nasal geralmente presente e frequentemente grave; dor variável dependendo da causa; frequente anosmia e epistaxis recorrente. A rinite não-alérgica tem causas variadas: hormonal (gravidez, puberdade, problemas de tireóide), estrutural (desvio do septo, hipertrofia adenóide), iatrogénico (uso excessivo de descongestionais tópicos, contraceptivos orais, aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE), etc.), inflamação sistémica

(vasomotor, rinite não alérgica eosinofílica); lesões (pólipos nasais, neoplasmas) e traumática (trauma facial ou craniano recente) (24). Também a estimulação parassimpática causada pelo frio e certos agentes irritantes induzem vasodilatação e hipersecreção nasal - rinite vasomotora(27).

A rinite, apesar de frequentemente autolimitada, constitui a situação do foro nasal em que mais frequentemente é requisitada intervenção terapêutica. A exposição a um alérgeno em indivíduos predispostos induz a libertação de mediadores (ex: histamina, prostaglandinas) que, ao ligarem-se a estruturas tecidulares, desencadeiam a sintomatologia que lhe é característica(27). A rinite alérgica define-se clinicamente como uma doença nasal sintomática, determinada por um processo inflamatório mediado pela imunoglobulina E (IgE) após exposição da mucosa nasal a um ou mais alérgenos potencialmente transportados por via aérea (28). É desencadeada por alérgenos ambientais internos (ácaros de poeira doméstica, baratas, esporos de mofo, fumo de cigarro e pêlos de animais) e externos (pólen ou esporos de mofo) (24).

Quanto à duração dos sintomas a rinite alérgica pode ser: intermitente - episódios com duração inferior a 4 dias por semana ou que não ocorrem por mais de 4 semanas; persistente - episódios superiores a 4 dias por semana e que ocorrem por mais de 4 semanas (28).

O diagnóstico baseia-se em: uma história típica de sintomas alérgicos; os sintomas alérgicos que se caracterizam com predomínio de espirros e rinorreia; medição da IgE específica sérica (29).

As situações passíveis de encaminhamento ao médico são: crianças com idade inferior a 12 anos; gravidez ou amamentação; sintomas de rinite não-alérgica; sintomas de otite média, sinusite, bronquite ou outra infeção, sintomas de asma, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica) ou outra doença do tracto respiratório inferior não diagnosticada ou não controlada; presença de rinite persistente moderada a severa ou sintomas sem resposta ao tratamento; reacções adversas graves ou inaceitáveis a tratamento (24).

A rinite alérgica é tratada em três etapas: evicção de contacto com alérgenos, farmacoterapia e imunoterapia (24).

2.3.3. COVID-19

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, causa sintomas respiratórios muito similares a constipação, gripe ou pneumonia. A pessoa infetada com SARS-CoV-2 apresenta uma ampla gama de sintomas – variando de sintomas leves a doenças grave, que podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus (30).

Os sintomas de COVID-19 podem incluir: febre e arrepios, tosse, falta de ar ou dificuldade em respirar, fadiga, mialgias, cefaleia, odinofagia, hiposmia ou hipogeusia, rinorreia e congestão nasal, náusea ou vômitos e diarreia. Dependendo do estado de vacinação do indivíduo e da variante viral assim se poderão alterar os sintomas. Os sinais de alerta para recorrer ao médico são: problemas respiratórios; dor persistente ou pressão no peito; confusão; incapacidade de acordar ou ficar acordado; pele, lábios ou leito ungueal pálido, cinza ou azulado, dependendo do tom de pele. E muitas pessoas desenvolvem sintomas pós-covid, originado uma nova condição denominada '*long COVID*' (30).

Se uma pessoa experienciar algum destes sintomas, deve fazer teste para deteção de COVID-19 e se já tiver testado positivo para a COVID-19 deverá seguir as regras de isolamento. Existem dois tipos principais de testes virais: teste de PCR (*polymerase chain reaction*) e testes de antigénio. Os testes virais procuram uma infeção atual com SARS-CoV-2, testando amostras do nariz e boca. Todos os testes devem ser realizados de acordo com os requisitos da FDA (30). Estão também disponíveis testes de deteção de antigénio combinado para COVID-19, gripe A e B e Vírus Sincicial Respiratório (RSV) (31,32).

2.4. Sistema Imunitário

Após a inoculação de bactérias e vírus, estes encontram várias barreiras, incluindo defesas imunes físicas, mecânicas, humorais e celulares. As barreiras físicas e mecânicas incluem: vibrissas nas fossas nasais que removem partículas grandes do ar inspirado; o muco presente na camada externa da mucosa respiratória cuja função é ser espesso e pegajoso capaz de reter partículas estranhas e infecciosas; as células epiteliais ciliadas presentes na camada interna da mucosa respiratória que transportam o muco da camada externa e aprisionam partículas na laringe, a partir daí vão para o estômago; as glândulas secretoras de muco presentes na mucosa

respiratória que produzem enzimas, imunoglobulinas e fatores imunomoduladores para orientar partículas de infecções e produzem muco para a camada externa da mucosa respiratória;(24) e o ângulo resultante da junção do nariz posterior com a faringe que faz com que grandes partículas colidam com a parte de trás da garganta. As amígdalas e adenóides contêm células imunológicas que dão resposta aos patógenos. A imunidade humoral (imunoglobulina A) e a imunidade celular atuam na redução de infecções em todo o trato respiratório (33).

Os sintomas de ITRS são desencadeados em resposta a infecção viral das vias aéreas superiores e a resposta imune à infecção podem ser o principal fator gerando os sintomas. O macrófago é a célula principal na monitorização quanto à invasão de patógenos no hospedeiro, e tem a capacidade de desencadear uma resposta de fase aguda quando estimulado com componentes de vírus ou bactérias. A superfície do macrófago exibe receptores *toll-like* que combinam com os componentes patogênicos virais e bacterianos e desencadeiam a produção de citocinas. As citocinas recrutam outras células imunes, desencadeiam inflamação e geram sintomas sistêmicos como a febre. Uma mistura complexa de citocinas pró-inflamatórias e mediadores originam os sintomas de ITRS (10).

O sistema imunitário é um sistema complexo de células que interagem entre si, tendo como objetivo principal identificar o *non-self*, ou seja, os antígenos. Os antígenos (como vírus e bactérias) podem ser vivos ou inativados. Perante a exposição a um antígeno, o sistema imunitário desenvolve uma defesa específica, conhecida como resposta imunitária, cuja finalidade é facilitar a eliminação de agentes estranhos, mediante a produção de anticorpos (ou imunoglobulinas) pelos linfócitos B (imunidade humoral) e de células específicas, incluindo linfócitos T (imunidade mediada por células). Existem duas formas básicas para a aquisição de imunidade: ativa e passiva (34).

A imunidade passiva, também conhecida como seroproteção, é obtida através de anticorpos exógenos, para prevenir ou atenuar uma determinada infecção, apresenta a vantagem de ter efeito mais rápido, mas é menos eficaz e confere uma proteção menos durável que a imunização ativa (34).

A imunidade ativa é quando a proteção é produzida pelo próprio sistema imunitário da pessoa, há estimulação do sistema imunitário para produzir uma resposta específica humoral e

celular contra um antígeno e este tipo de imunidade normalmente dura muitos anos, podendo mesmo persistir uma vida inteira, dando origem à memória imunológica (34).

Uma vacina é uma preparação antigénica, cuja administração visa produzir no indivíduo vacinado proteção contra um ou mais agentes infecciosos. As vacinas interagem com o sistema imunitário e frequentemente produzem uma resposta imune semelhante à infeção natural, porém sem sujeitar o hospedeiro à doença e às suas potenciais complicações. Permitem também produzir memória imunológica, semelhante à adquirida em virtude da doença natural. A memória imunológica depende da imunidade adquirida (células do sistema imunitário - linfócitos B e T), do tipo de doença, do estado imunitário do indivíduo, da idade e do tipo de vacina utilizado. Em geral, uma infeção natural pode conduzir a uma imunidade que dura uma vida inteira (34).

Primeiramente, as vacinas visam proteger os indivíduos vacinados de doenças infecciosas. Além desta proteção direta, conferem também proteção indireta aos indivíduos não imunes, pela presença e proximidade de indivíduos imunes pela vacinação. Assim, as vacinas protegem não só os indivíduos vacinados, mas também a própria comunidade, designando-se este fenómeno por «imunidade de grupo». O efeito das vacinas na redução da incidência de doenças numa comunidade combina então estes dois mecanismos: proteção indireta dos não vacinados e proteção direta dos vacinados (34).

O *antigenic drift* é a base para as epidemias sazonais de influenza, o motivo das mudanças na vacina anual contra a gripe e a justificação para o incentivo à vacinação anual. A imunidade a um subtipo de influenza não confere proteção contra outros subtipos ou tipos (11).

3. Transtornos menores associados a Gripe e Constipação

Os transtornos menores que mais se destacam na gripe, constipação e outros tipos de doenças das vias respiratórias superiores são febre, mialgias, cefaleia, congestão nasal, rinorreia e tosse.

A estratégia mais importante no combate às infecções das vias respiratórias é a prevenção, que assenta em quatro medidas: medidas básicas de higiene, proteção em contextos de risco de exposição a vírus respiratórios, recomendações em caso de sintomas sugestivos de infecção e a vacinação nos casos em que se verifique essa possibilidade (35).

As medidas básicas de higiene sugeridas pelo serviço nacional de saúde (SNS) englobam: adotar a etiqueta respiratória, ou seja, cobrir o nariz e boca com lenços de papel ao tossir e espirrar, eliminando-os em seguida; espirrar para a dobra do braço/cotovelo; lavar e/ou desinfetar as mãos frequentemente; limpar e desinfetar os equipamentos e superfícies; arejar e ventilar os espaços. Em contexto de elevado risco de exposição ao vírus, como em locais muito frequentados, cujo distanciamento seja inferior a 1,5 metros, espaços fechados sem ventilação adequada e em períodos de elevada incidência de casos de vírus respiratórios em circulação, ponderar utilizar máscara cirúrgica e minimizar as deslocações (35).

O tratamento não farmacológico nos transtornos associados a gripe e constipação pode envolver: ingestão de grandes quantidades de líquidos (bebidas quentes podem aliviar a dor de garganta e congestão nasal); evicção de ingestão de bebidas que possam causar desidratação (por exemplo cafeína ou álcool); utilização de vaporizadores para aquecimento e humedecimento do ar; inalação de vapor durante banho quente para aliviar congestão nasal ou rinorreia; aplicação de pomadas para acalmar a pele seca e gretada ao redor do nariz; dissolução de pastilhas na boca, gargarejos salinos ou ingestão de sumos de fruta ou chá quente com limão para acalmar a garganta e tosse; efetuar uma dieta nutritiva conforme tolerado, limitando a ingestão de açúcar, sal e gordura; repouso adequado; evicção da inalação de substâncias irritantes como fumo de tabaco, poluentes do ar e poeiras; utilização de soluções salinas isotónicas e hipertónicas para limpeza e descongestionamento das cavidades nasais (15,24).

Também se recomenda a irrigação nasal como tratamento adjuvante em várias patologias nasais, promove a remoção mecânica de muco, crostas, detritos celulares e vários contaminantes

do ar tais como alergénios, aumenta a *clearance* mucociliar e reduz o tempo de contacto do muco com os elementos transportados pelo ar, reduz as concentrações locais de mediadores pro-inflamatórios e humidifica a mucosa nasal, especialmente no pós-operatório e em muitas patologias sinusais crónicas. No entanto, os estudos falham em demonstrar uma diferença significativa na utilização de soluções de irrigação isotónicas e hipertónicas (36).

3.1. Febre, cefaleias e mialgias

A febre é designada genericamente pela temperatura corporal superior à normal, resultante de alterações no centro termorregulador, distinguindo-se assim de hipertermia. Assim, no período de elevação da temperatura corporal, o indivíduo apresenta arrepios, acompanhados e seguidos por calor, transpiração e prostração (37).

A febre tem muitas causas, é importante focar na cronologia da doença e nos sinais e sintomas associados. É importante o profissional de saúde estar familiarizado com as doenças infecciosas que podem afetar os pacientes, e um dos meios para que isso ocorra é verificar se o paciente viajou recentemente e se esteve em contacto com pessoas doentes ou outras exposições não comuns (38).

A temperatura corporal é regulada pelo centro termorregulador localizado no hipotálamo anterior. A termorregulação evita a ocorrência de flutuações importantes na temperatura corporal, por forma a que o valor médio se mantenha entre 36,6°C e 37,5°C. A febre corresponde a um sinal da elevação do controlo da temperatura pelo centro termorregulador. Em função do local de medição, considera-se como febre as temperaturas: retal - superior a 37,6°C; oral – superior a 37,1°C; axilar – superior a 37,2°C (37).

O doente tem indicação para a avaliação clínica sempre que se cumpra pelo menos uma das seguintes condições: crianças com idade inferior a 2 anos de idade; gravidez; temperaturas superiores a 39°C; febre há mais de 3 dias; febre contínua, ondulante ou recorrente; doentes imunodeprimidos; associada a sinais/queixas sugestivas de doença que requer avaliação clínica, como por exemplo, vómitos e diarreia; dificuldade respiratória, exantema, petéquia, disúria; confusão mental, rigidez da nuca, desidratação e convulsão; ineficácia ou contra-indicação no uso dos medicamentos com ação antipirética, não sujeitos a receita médica (37).

As medidas adjuvantes para redução da febre são: banho com água tépida (25 a 30° - indicado ao fim de 30 minutos da toma do antipirético); utilização de roupa ligeira; ingestão de água ou outros líquidos não alcoólicos em abundância, por forma a repor as perdas por transpiração e a prevenir uma eventual desidratação (37).

A cefaleia é um sintoma comum associado a uma ITRS. O mecanismo da dor de cabeça associado com ITRS é desconhecido, mas foi proposta a hipótese de que a cefaleia associada a infeções seja causada por citocinas libertadas por células imunes em resposta à infeção viral (10).

As cefaleias são geralmente classificadas em primárias e secundárias. As cefaleias primárias (aproximadamente 90%) não estão associadas com uma doença existente. As cefaleias secundárias são sintoma de uma condição pré-existente tal como trauma craniano, enfarte, abuso de substâncias, doenças bacterianas e virais e, distúrbios nas estruturas craniofaciais (39).

A cefaleia associada a uma ITRS está muita das vezes associada à sinusite que ocorre quando infeção ou bloqueio dos seios perinasais causam inflamação ou distensão das paredes sensíveis dos seios. A cefaleia associada a sinusite está localizada na face, testa ou área periorbital, apresenta pressão por trás dos olhos ou face, dor bilateral incómoda, agrava na parte da manhã, e é difícil diferenciar de enxaqueca sem aura. O início é simultâneo com sintomas de sinusite incluindo corrimento nasal purulento. Assoar o nariz muitas vezes intensifica a dor, mas não está acompanhada por náusea, vómitos ou distúrbios visuais. Para além de cefaleia, está acompanhada de congestão nasal. Se houver presença de sinusite e corrimento persistente sugere a possível infeção e requer encaminhamento ao médico. Normalmente dura alguns dias, resolve como sintomas de sinusite (39).

O objetivo no tratamento da cefaleia é o alívio da dor aguda, restabelecer o normal funcionamento, prevenir o reaparecimento e minimizar os efeitos adversos (39).

As mialgias são um sintoma comum nas ITRS, em que cerca de 50% dos pacientes com constipação apresentam esses sintomas. A mialgia é um sintoma da resposta de fase aguda à infeção e há evidências de que o sintoma é causado pelos efeitos das citocinas no músculo esquelético. A degradação da proteína muscular em resposta a ITRS pode ser visto como benéfico porque mobiliza proteínas e aminoácidos que podem ser convertidos no fígado em opsoninas e outros componentes da resposta imune (10).

A febre associada a ITRS é geralmente acompanhada de outros sintomas sistêmicos, como mialgias, e há muita evidência que indica que ambos os sintomas são causados pela produção de prostaglandina E2, em resposta às citocinas circulantes. A prostaglandina E2 é um mediador da dor por seus efeitos nos receptores periféricos da dor. A estimulação da citocina para produção de prostaglandina E2 no músculo esquelético e os efeitos da prostaglandina E2 nos nervos sensoriais do músculo explicam as mialgias nas ITRS (10).

A dor de garganta é uma queixa frequente,(38) autolimitada(40) geralmente associada ou despoletada por uma infecção aguda das vias respiratórias. No entanto, por vezes, a dor de garganta é o único sintoma (38). Os sintomas podem ter duração de uma semana, mas a maioria dos doentes ficará bem dentro desse tempo sem recurso a antibiótico. O aconselhamento será informar o utente que demorará uma semana e deve tratar dos sintomas que apresente, incluindo dor, febre e desidratação (40).

O paracetamol (acetaminofeno), ácido acetilsalicílico e outros medicamentos da classe dos AINEs (tais como ibuprofeno, naproxeno) são comumente utilizados para reduzir a febre, cefaleias e dor de garganta. Estão disponíveis como produtos de substância única ou são combinados com outras substâncias, como anti-histamínicos ou descongestionantes nasais (15).

O paracetamol, que em doses terapêuticas, é o analgésico mais inócuo, constitui uma boa alternativa para usar nas crianças (41).

O ibuprofeno é dos AINEs mais bem tolerado, embora com menor potência anti-inflamatória que os salicilatos. No uso de um AINE, é necessário estar atento aos grupos de risco: doença ulcerosa ou gastrite erosiva, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva ou antecedentes de doença atópica (41).

O ácido acetilsalicílico é o analgésico de primeira escolha para as cefaleias, dores músculo-esqueléticas e dismenorreia. Possui, também, ação antipirética e anti-inflamatória. O seu principal inconveniente, que é comum a todos os AINEs, é a possibilidade de provocar lesões da mucosa gástrica, o que pode ser prevenido em parte pela ingestão do medicamento após as refeições.(41) O ácido acetilsalicílico não pode ser administrado a crianças menores de 16 anos por causa da sua associação com a síndrome de Reye (42).

O tratamento da dor de garganta pode conter substâncias demulcentes, antibacterianas, anestésicas locais,(42) anti-inflamatórias não esteróides ou antissépticas(40) e muitos produtos contendo combinações destas substâncias. A dissolução de uma pastilha ou reбуçado na boca promove a produção de saliva, lubrifica e acalma os tecidos inflamados e auxilia na eliminação dos agentes infecciosos. A grande desvantagem das pastilhas demulcentes é o elevado teor em açúcar. A principal ação dos gargarejos é a remoção mecânica de microrganismos da faringe, ainda que os níveis de contaminação aumentem muito rapidamente (42).

Os quadros 2.1 – 2.4 do anexo 2 mostram quais os tratamentos farmacológicos geralmente usados em situações de gripe e constipação. Nos quadros 2.1 e 2.4 do mesmo anexo estão apresentados os MNSRM e MNSRM-EF com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética, utilizados para tratamento da febre e dor.

3.2. Rinorreia e congestão nasal

A rinorreia designa a drenagem de secreção pelo nariz, frequentemente associada a congestão nasal (sensação de obstrução nasal). Esses sintomas estão frequentemente acompanhados de espirros, sensibilidade ocular e desconforto na garganta, além de prurido ocular, nasal e faríngeo (38).

Crianças que apresentem rinorreia purulenta (em geral unilateral) por períodos superiores a 10 dias e presença concomitante de cefaleia, dor de garganta, febre e dor à percussão sobre os seios perinasais podem ter sinusite (38).

A secreção nasal associada às ITRS é uma mistura complexa de elementos derivados de glândulas, células caliciformes, células plasmáticas e exsudados plasmáticos dos capilares, com as contribuições relativas dessas diferentes fontes variando com o tempo de duração da infecção e a gravidade da resposta inflamatória. A secreção nasal aquosa é um sintoma inicial de ITRS e costuma ser acompanhada de espirros. A cor da secreção nasal pode mudar de clara para amarelo para verde durante o curso de uma ITRS. Essa mudança e cor está relacionada com o recrutamento de leucócitos para o lúmen das vias aéreas (10).

A mucosa nasal é sensível às mudanças de temperatura e humidade atmosféricas e ambas podem provocar leve congestão nasal (27). A congestão nasal é causada pela dilatação de

grandes veias no epitélio nasal (seios venosos) em resposta à formação de mediadores vasodilatadores da inflamação como a bradicinina. Trata-se de um sintoma tardio de ITRS que se vai agravando durante a primeira semana de sintomas,(10) e é frequentemente um sintoma de condições como a rinite (43). A congestão pode também ser aliviada pelo uso de soluções de cloreto de sódio, que auxiliam o processo de liquefazer as secreções das mucosas e as inalações de vapor de água atuam favoravelmente na sintomatologia aguda (41).

Como na maioria das situações patológicas, o tratamento das afeções nasais passa pela eliminação das causas e implementação de tratamento sintomático - os medicamentos anti-histamínicos, para tratamento da rinorreia, espirros e prurido e os medicamentos simpaticomiméticos no alívio da congestão nasal (27).

Os medicamentos simpaticomiméticos, também conhecidos como vasoconstritores ou descongestionantes nasais, são a base do tratamento para congestão nasal. Atuam principalmente nos receptores α -adernérgicos, imitando o efeito da noradrenalina, que medeia a constrição dos vasos sanguíneos dilatados, reduz o fluxo sanguíneo nasal e o edema na mucosa,(15) melhorando a ventilação, a drenagem e a congestão (43). Os medicamentos simpaticomiméticos estão disponíveis em formulações orais ou tópicas, cada uma com os seus próprios benefícios e riscos,(15) e são ambos compostos por aminas simpaticomiméticas (42).

No caso tópico, as aminas simpaticomiméticas mais utilizadas são a oximetazolina, xilometazolina, efedrina e fenilefrina, e exercem um efeito vasoconstritor rápido e potente, confinado à área de aplicação. Podem ser utilizados por pacientes para os quais descongestionantes sistémicos são contraindicados, mas devem ser evitados nos pacientes que tomam medicamentos inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (42). O seu uso crónico excessivo ainda que por períodos relativamente curtos (3-7 dias) pode levar ao efeito *rebound* na congestão nasal,(15) uma vez que a vasodilatação torna-se proeminente e os efeitos da vasoconstrição diminuem(43), provocando o retorno da congestão em estado mais grave, portanto não devem ser usados por mais do que cerca de 5-7 dias (42). O seu uso mais prolongado pode levar à rinite medicamentosa, com alterações da mucosa nasal (15).

No caso sistémico, as substâncias são a pseudoefedrina, fenilefrina e efedrina, são compostos estimulantes do sistema nervoso central e não devem ser tomados perto da hora de

dormir, são contraindicados em pacientes com qualquer tipo de condição cardiovascular, diabetes ou problemas de tiróide e devem ser evitados por pacientes que tomam IMAO ou β -bloqueadores, pois podem interagir causando potenciais crises hipertensivas (42). O uso oral não está associado ao efeito *rebound*, mas é mais provável que esteja associado a efeitos adversos sistêmicos e maior risco de interações medicamentosas (43).

Os corticosteróides são fármacos de aplicação tópica nasal que se revelam de grande importância no tratamento da rinite alérgica e na terapêutica da redução do tamanho e da recorrência de polipose nasal. Exibem uma atividade anti-inflamatória potente e reduzida atividade sistêmica. As preparações nasais com corticosteróides (beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona e triancinolona) têm um papel útil na profilaxia e no tratamento da rinite alérgica, por aliviarem os sintomas mais persistentes e a congestão nasal. O alívio dos sintomas é superior ao dos anti-histamínicos e ao do cromoglicato de sódio (27).

São bem tolerados pela maior parte dos doentes e têm uma reduzida incidência de reações adversas locais e sistêmicas. Os efeitos colaterais locais dos corticosteróides incluem: secura, irritação do nariz e da garganta e epistaxis, também podem ocorrer cefaleia, alterações do cheiro e do sabor. As preparações nasais de corticosteróides devem ser evitadas na presença de infecções nasais não tratadas, após cirurgia nasal e em presença de tuberculose pulmonar (27).

O medicamento antimuscarínico ipratrópio é usado via intranasal no tratamento da rinite alérgica e não alérgica, apresentando alívio na rinorreia e espirros associado a constipação.(43) Quando administrado por via nasal, o ipratrópio bloqueia a sinalização parassimpática que leva à rinorreia, enquanto os anti-histamínicos orais de primeira geração são úteis pelas suas propriedades anticolinérgicas e sedativas (15). A rinorreia aquosa de etiologia não alérgica responde melhor ao tratamento com brometo de ipratrópio (27).

O cromoglicato dissódico ou ácido cromoglicóico, é um medicamento estabilizador dos mastócitos, inibe a libertação de histamina e outros mediadores inflamatórios pelos mastócitos, eosinófilos, células epiteliais e endoteliais, fibroblastos e neurónios sensoriais. Não possui efeito vasoconstritor, anti-histamínico ou anti-inflamatório, logo menos eficaz que os corticosteróides e os anti-histamínicos. Ao aliviar os sintomas da rinite reduz a necessidade de recurso aos anti-histamínicos. É um fármaco profilático usado na rinite alérgica sazonal e como tal a sua utilização

não provoca um alívio sintomático imediato devendo ser continuada mesmo após o desaparecimento dos sintomas, em situações em que os doentes estejam expostos ao alérgeno. O tratamento deve começar 2 a 3 semanas antes do início da temporada e poderá ter de ser continuado por vários meses (27).

Os fármacos dotados de ação anti-histamínica, são capazes de antagonizar os efeitos exercidos pela histamina a nível dos recetores H1. A histamina é um dos mediadores envolvidos nas situações clínicas ditas alérgicas, principalmente de tipo agudo exsudativo (ex: urticária; rinite alérgica; prurido; reações alérgicas aos medicamentos, picadas de insetos, substâncias químicas ou alimentos), a utilidade dos anti-histamínicos verifica-se sobretudo nestas indicações (41). Os anti-histamínicos podem melhorar ou aliviar os sintomas da rinite alérgica sazonal em muitos pacientes, aliviam a rinorreia e espirros e sintomas oculares, como conjuntivite, mas podem ser menos eficazes para congestão nasal (44).

Os anti-histamínicos diferem entre si na duração de ação, na incidência de sonolência, efeitos sobre o sistema nervoso autónomo e na resposta, que pode variar de um indivíduo para outro (27). Assim, os anti-histamínicos podem ser classificados em sedativos (primeira geração, não seletivos) ou não-sedativos (segunda geração, seletivos periféricamente). Os medicamentos anti-histamínicos de primeira geração englobam a clorfeniramina e a difenidramina, (24) hidroxizina, a clemastina e a prometazina (41). Os anti-histamínicos de segunda geração tais como a fexofenadina, bilastina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina e rupatadina, são usados no tratamento da rinite alérgica e da urticária crónica, por originarem menos sedação e depressão psicomotora que os anti-histamínicos mais antigos e não terem ações estimulantes. De um modo geral, têm duração de ação longa (12-24 horas) (24)(41)(27).

Os efeitos adversos primários são no sistema nervoso central (depressão e estimulação) e efeitos anticolinérgicos. Estes efeitos são mais comuns nos anti-histamínicos de primeira geração, mas são raros nos anti-histamínicos de segunda geração. Os efeitos depressivos do sistema nervoso central (SNC) incluem sedação e os efeitos estimulação do SNC incluem ansiedade, alucinações, estimulação do apetite, discinesias musculares e ativação de focos epileptógenos. Os efeitos adversos associados com o bloqueio colinérgico causam secura dos olhos e membranas mucosas, visão turva, incontinência urinária, obstipação e taquicardia (24).

A sonolência é um grande problema com os anti-histamínicos sedativos, no caso de anti-histamínicos não sedativos, embora a sonolência seja rara, também pode ocorrer e afetar o desempenho de tarefas (44).

Devido às suas ações antimuscarínicas, os anti-histamínicos sedativos devem ser usados com cautela em condições como glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária, hiperplasia prostática ou obstrução piloroduodenal; os efeitos adversos antimuscarínicos não são um problema significativo com os anti-histamínicos não sedativos (44).

A aplicação tópica de anti-histamínicos revela-se de grande interesse no tratamento da rinite alérgica, ao reduzir o prurido, a rinorreia e os espirros que lhe estão associados. São geralmente bem tolerados, embora possam causar irritabilidade local. A azelastina é um potente composto antialérgico de longa duração, com propriedades seletivas antagonistas H₁, inibindo a síntese ou libertação de mediadores químicos conhecidos como estando envolvidos na fase inicial e tardia das reações alérgicas (27).

Nos quadros 2.2 e 2.4 do anexo 2, estão apresentados alguns MNRSM e MNSRM-EF utilizados para tratamento de rinorreia e congestão nasal.

3.3. Tosse

Em geral, a tosse é uma resposta reflexa a estímulos que irritam recetores localizados na laringe, na traqueia ou nos brônquios. Esses estímulos incluem muco, pus e sangue, bem como agentes externos como alergénios, poeira, corpos estranhos e até mesmo ar extremamente quente ou frio. Outras causas incluem inflamação da mucosa respiratória, pneumonia, edema pulmonar e compressão dos brônquios ou bronquíolos por tumor ou aumento dos linfonodos peribrônquicos (38). A tosse é um importante mecanismo protetor fisiológico, mas também pode ocorrer como sintoma de um distúrbio subjacente, como asma, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e corrimento pós-nasal (43). A tosse provocada por DRGE tem como sintomas característicos de azia, sensação de regurgitação de ácido até à parte de trás da garganta e também pode ser acompanhada por tosse não produtiva, especialmente quando deitado (42).

A tosse é mediada exclusivamente pelo nervo vago, o que significa que a tosse é iniciada nas vias aéreas por estimulação dos nervos sensoriais ao nível da laringe ou abaixo. Acredita-se que a tosse associada a ITRS seja causada por uma hiper-reatividade do reflexo da tosse que pode ser devido aos efeitos de mediadores inflamatórios nas terminações nervosas sensoriais das vias aéreas (10).

A tosse, em geral consequência da irritação das vias aéreas, não deve, por princípio, ser tratada como sintoma, antes deve procurar-se a causa e tentar eliminá-la (41). Costuma ser autolimitada e a primeira medida deve ser a exclusão de patologia grave. Se a tosse é acompanhada de sintomas respiratórios, como rinorreia ou dor de garganta, costuma ter origem viral. A tosse deve ser avaliada quanto à duração, momento do dia em que surge, se é ou não produtiva e se há outros sintomas, como dificuldade respiratória, dor torácica, febre ou outras patologias (45).

A expetoração é translúcida, branca ou acinzentada nas infeções virais e fibrose cística, e a expetoração purulenta amarelada ou esverdeada frequentemente indica pneumonia bacteriana (38).

A tosse é classificada como aguda (duração inferior a 3 semanas), subaguda (duração 3-8 semanas) ou crónica (duração superior a 8 semanas) (46).

A tosse aguda apresenta como causas principais: a infeção (das vias aéreas superiores, como a sinusite, faringite ou bronquite e bronquiolite, incluindo a pneumonia), a exposição a alérgenos, representar a fase inicial de tosse subaguda ou crónica (47). Normalmente dura 3 a 4 semanas. O doente deverá recorrer a médico em caso de sentir agravamento rápido ou significativo, ou se não se verificar melhoria após 3-4 semanas (48). Geralmente é transitória e autolimitada (45).

Deve ser tido em consideração se a presença de tosse aguda está associada com riscos superiores de complicações: presença de comorbilidades pré-existentis tais como doença relevante cardiovascular, pulmonar, renal, hepática ou neuromuscular; imunossupressão ou fibrose cística; crianças prematuras; pessoas com idade superior a 65 anos com dois ou mais dos seguintes critérios ou pessoas com idade superior a 80 anos com um dos critérios seguintes:

hospitalização no ano anterior, diabetes tipo 1 ou 2, história de insuficiência cardíaca congestiva, uso frequente de corticosteróides orais (48).

A tosse subaguda, com duração entre três a oito semanas, pode ser a fase inicial da tosse crónica ou o prolongamento da tosse aguda. É mais frequente nos doentes com mais do que um mecanismo desencadeante (por exemplo, em doentes num período pós-infeção das vias aéreas e antecedentes de asma ou com hábitos tabágicos). Em doentes com tosse subaguda, será necessário excluir a etiologia infecciosa. Excluindo a infeção e a exacerbação da bronquite crónica, a abordagem diagnóstica deverá seguir as orientações da tosse crónica (47).

A tosse crónica, é, em aproximadamente 80% dos casos, causada por asma, refluxo gastroesofágico e síndrome da tosse das vias aéreas superiores (também referido como rinorreia posterior). A tosse crónica pode ser também uma reação adversa de medicamentos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou, em ocasiões, os antagonistas dos recetores da angiotensina II, (45) e, portanto, há que excluir a hipótese de a tosse crónica ser efeito secundário de medicação em curso. Neste caso, a história clínica e o exame objetivo devem procurar as causas mais frequentes (tabagismo, bronquite crónica, enfisema), asma, alergias medicamentosas e ambientais, rinorreia com drenagem posterior (no contexto de rinite alérgica e não alérgica, sinusite e rinite vasomotora) atualmente descrito como síndrome da tosse das vias aéreas superiores e o refluxo gastroesofágico (47). A tosse pode ser o único sintoma de refluxo gastroesofágico e asma; neste caso, costuma ser acompanhada de dispneia e pieira (45).

O objetivo primário da automedicação no tratamento da tosse é reduzir o número e severidade dos episódios de tosse, e em segundo, prevenir as complicações. O tratamento da tosse é sintomático e o distúrbio subjacente deve ser tratado para parar a tosse.(46) O tratamento escolhido depende se a tosse é produtiva ou não produtiva (43).

A tosse não produtiva é considerada "inútil" para o doente e a abordagem inicial para a eliminação deste tipo de tosse é o tratamento da patologia subjacente. A tosse produtiva é caracterizada pela presença de expectoração e pode ser "útil" como mecanismo fisiológico de proteção (27).

A adequada hidratação do doente, por ingestão de água ou por inalação de vapor de água, é de grande importância pela sua ação demulcente e expectorante,(27) para se conseguir a

expulsão das secreções e a resultante desobstrução das vias aéreas. O aerossol de solução isotônica de cloreto de sódio pode ser usado para ajudar a fluidificar as secreções (41).

A tosse seca e não produtiva não tem nenhum propósito benéfico e pode ser suprimida com medicamentos antitússicos. Existem duas classes de compostos antitússicos – opióides e anti-histamínicos (42).

Os medicamentos supressores de tosse têm uma ação central ou uma ação periférica no reflexo da tosse ou uma combinação de ambos. Os supressores da tosse de ação central aumentam o limiar do centro da tosse no cérebro para os estímulos recebidos, enquanto os de ação periférica diminuem a sensibilidade dos recetores no trato respiratório (27).

Os antitússicos de ação central não estupefacientes aliam um efeito antitússico a uma menor possibilidade de provocarem reações adversas, tais como o dextrometorfano, a oxolamina e o butamirato. Estes supressores da tosse não são recomendados em crianças, em particular nas de idade inferior a um ano (27). Os medicamentos supressores de tosse de ação central estruturalmente relacionados à morfina, como o dextrometorfano, têm pouca ou nenhuma ação analgésica (43).

Os antitússicos de ação periférica atuam nos recetores do trato respiratório. Incluem-se neste grupo a dropropizina e a levodropropizina, embora se lhes atribua alguma ação central (27).

Os medicamentos anti-histamínicos são: bromofeniramina, difenidramina, prometazina e tripolidina. Todos são anti-histamínicos do tipo sedativo, exercendo ação inibitória central e periférica nas vias neuronais envolvidas no reflexo da tosse. Estas substâncias têm como efeitos adversos: sedação, e efeitos anticolinérgicos como boca seca, retenção urinária, obstipação e embaçamento da visão. Estes efeitos adversos poderão ser úteis se tomados à noite e por secar as secreções brônquicas e nasais. Devido aos efeitos adversos, os medicamentos anti-histamínicos não devem ser recomendados a pacientes com glaucoma ou patologia na próstata, e devem ser usados com cuidado nos idosos (42).

Uma tosse produtiva não deve ser suprimida, exceto se absolutamente necessário (por impedir conciliar o sono ou afetar a realização da vida normal), já que pode levar à retenção de secreções respiratórias e diminuir a ventilação. Suprimir uma tosse benéfica pode atrasar a recuperação de uma infeção (45).

Os agentes expetorantes e mucolíticos são medicamentos que promovem a tosse com expetoração diminuindo a viscosidade das secreções brônquicas, permitindo assim para o paciente ser mais fácil expelir o muco das vias respiratórias inferiores (22).

Os expetorantes agrupam-se, por mecanismo de ação, em três classes: ação reflexa, ação direta e mucolíticos (27).

No grupo dos expetorantes de ação reflexa encontram-se os salinos (iodetos, benzoato e citrato de sódio, cloreto de amónio), a guaifenesina e a ipecacuanha. Atuam por irritação da mucosa gástrica levando, por reflexo vagal, a um aumento da secreção da mucosa brônquica (27). A guaifenesina, é o único expetorante aprovado pela FDA para alívio sintomático da tosse aguda e produtiva, é geralmente bem tolerada, e pode apresentar como efeitos adversos: náusea, vômitos, tonturas, cefaleia, erupções cutâneas, diarreia, sonolência e dor de estômago(46).

Os expetorantes de ação direta atuam por estimulação direta das células secretoras ao nível dos brônquios. Incluem-se neste grupo os óleos voláteis e as essências balsâmicas (27).

Os mucolíticos são fluidificantes específicos, atuam sobre a viscosidade e a estrutura do muco, rompendo as ligações sulfuradas das mucoproteínas. A diminuição da viscosidade do muco facilita a sua remoção, quer pela atividade ciliar do epitélio quer pelo reflexo da tosse (27). As substâncias são a acetilcisteína, carbocisteína, bromexina ou ambroxol (45).

No tratamento de qualquer tipo de tosse pode-se recorrer a fórmulas demulcentes. As substâncias demulcentes fornecem um alívio de curta duração da irritação que provoca o reflexo de tosse (42). Supõe-se que atuem por mecanismo puramente mecânico contribuindo, juntamente com a saliva, para a formação de uma fina camada protetora ao nível dos recetores sensoriais da mucosa faríngea, evitando o seu contacto com substâncias irritantes contidas no ar inspirado. Incluem-se neste grupo as pastilhas e os líquidos espessos licorosos que incorporam mel, glicerol, essências, gomas e mucilagens (27,43,45).

Os demulcentes podem ser tomados com segurança por qualquer pessoa, sendo a única desvantagem o alto teor em açúcar de algumas preparações, que devem ser utilizadas com cuidado em pacientes com diabetes e em crianças, devido ao potencial cariogénico (42).

Num estudo verificou-se que existe alguma evidência que o mel reduz os sintomas de tosse em crianças e jovens com tosse aguda associada a ITRS. O mel não deve ser dado a crianças com idade inferior a 1 ano devido a possibilidade de botulismo e também porque o elevado teor em açúcar pode causar cáries dentárias (48).

Para aliviar os sintomas de tosse e constipação em crianças menores de 6 anos, a MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) recomenda o uso de preparações únicas para tosse como as que contêm glicerol ou mel e limão, fricções de vapor e descongestionantes inalatórios e, principalmente em bebés, gotas de cloreto de sódio nasais (43).

As situações de encaminhamento ao médico incluem tosse com duração superior a 7 dias, ou que vai e volta, ou que volta repetitivamente; temperatura superior a 39,4°C ou temperatura baixa que não se resolve com automedicação; tosse acompanhada por um ou mais dos seguintes sintomas: dificuldade em respirar, dor no peito, hemoptise, calafrios, suores noturnos, sensação de aperto na garganta, pernas e tornozelos inchados, cianose, perda de peso não intencional, erupção cutâneas, cefaleia persistente; tosse com secreções espessas amarelas ou escuras, muco verde ou com pus; tosse que se agrava repentinamente após ITRS; suspeita de tosse associada à toma de medicação; história de sintomas de doença crónica associados a tosse (exemplo, asma, DPOC, bronquite crónica, doença cardíaca congestiva); tosse associada à inalação de poeira, partículas ou objetos;(46) persistência inexplicada; existência de casos próximos de tuberculose; hospitalização recente (45).

No quadro 2.3 do anexo 2, estão apresentados os MNSRM e MNSRM-EF utilizados para o tratamento da tosse seca ou com expectoração.

4. A Fitoterapia no tratamento da gripe e constipação

Hoje, a colheita de plantas medicinais espontâneas está em declínio, não só porque estas apresentam, normalmente, uma grande variabilidade na sua composição, como por motivos ecológicos e de conservação. Assim, a cultura é o processo mais utilizado pois além de permitir, mais facilmente, a colheita mecânica, pode ser cultivado o quimiotipo que interessa à terapêutica ou à extração de um determinado constituinte ativo (49).

Os principais aspetos na padronização das plantas medicinais que devem ser tidos em consideração (particularmente pelos fabricantes de medicamentos a partir de produtos vegetais) são: escolha da variedade química com a composição em constituintes ativos mais apropriada; cultura dessa variedade a partir de plantas obtidas por clonagem ou por outro tipo de reprodução assexuada; manutenção de condições de cultura com menor variabilidade (igual tipo de terreno, de insolação, de rega, etc.); época de colheita determinada por ensaios químicos que possam indicar a altura de maior teor no ou nos constituintes ativos pretendidos; secagem e armazenamento de acordo com um protocolo definido previamente (50).

A altura da recolha do vegetal tem, normalmente grande importância pois a quantidade e o tipo de constituintes variam ao longo do ano e até, para muitos constituintes ao longo do dia. A idade da planta também tem importância, dado que certas plantas medicinais são atacadas durante o período vegetativo por míldios e ferrugens, e nestas circunstâncias esse material vegetal ser rejeitado. As alterações que se dão após a colheita, motivadas pelo teor em água, riqueza em enzimas (hidrolases e oxidases), temperatura e luz, vão influenciar a composição final do fármaco. Um outro aspeto a ter em conta nas alterações provocadas durante o período que medeia entre a colheita e a secagem diz respeito ao desenvolvimento de microrganismos (50).

Uma outra questão que pode surgir é o prazo de validade do fármaco, facto que está relacionado com a própria estabilidade dos seus constituintes. No entanto, só um controlo sistemático do teor dos seus constituintes ativos poderá garantir a sua boa utilização, já que o próprio modo de conservação, vai influir muito no seu prazo de validade (49).

Na conservação, posterior à secagem, é muito importante considerar alguns fatores capazes de provocar alteração na composição da planta. Destes, destacam-se a luz, a temperatura e a humidade do ambiente em que se encontra o produto, com maior incidência

quando este já está em pó. Na conservação intervém ainda o tipo de recipiente onde está o produto e o modo como está fechado (50).

Tendo em conta várias diretivas da OMS, a União Europeia por intermédio da EMA (*European Medicines Agency*) produziu legislação para os medicamentos à base de plantas. Do trabalho realizado por este grupo publicou a Comissão Europeia, a 25 de junho de 2003, a Diretiva 2003/63 que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, onde são referidos os medicamentos à base de plantas de uso tradicional, tendo sido esta Diretiva já transposta para a legislação portuguesa pelo Decreto-lei nº176/2006 de 30 de agosto. Assim, ficou legalizado a existência de medicamentos à base de plantas cumprindo todas as exigências dos medicamentos clássicos e um outro grupo de medicamentos à base de plantas de uso tradicional, desde que obedeçam às indicações definidas nesse decreto-lei (50).

Destaca-se a Comissão E do ministério da saúde alemã que atendendo a esses aspetos, publicou cerca de 300 monografias de fármacos vegetais, onde existem referências à sua eficácia e possíveis contra-indicações ou efeitos secundários. Também o ESCOP (*European Scientific Cooperation on Phytotherapy*) que reunindo várias Associações de Fitoterapia Europeias publicou várias dezenas de monografias de fármacos vegetais e vem organizando reuniões, no sentido de um melhor conhecimento científico dos produtos naturais usados em fitoterapia (49).

O ESCOP é um consórcio dos mais respeitados e conhecedores especialistas em fitomedicina da Europa. Por conseguinte, as monografias ESCOP são consideradas uma fonte fidedigna de provas científicas relativas aos medicamentos à base de plantas e, de facto, estão a ser utilizadas pelo HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) da EMA como base para o estabelecimento de dados fundamentais sobre os principais medicamentos à base de plantas na Europa. Esses dados principais são referenciados pelos fabricantes de produtos para os pedidos de licença de produto, a fim de obter autorização de pré-comercialização para produtos à base de plantas na União Europeia. As monografias ESCOP destinam-se a contribuir para a harmonização das diretrizes e normas terapêuticas aplicáveis aos medicamentos à base de plantas na União Europeia. As monografias ESCOP não contêm dados sobre a identidade, o controlo de qualidade, os métodos analíticos, etc., como se encontra na Farmacopeia Europeia e noutras farmacopeias nacionais e, em certa medida, nas monografias elaboradas pela OMS. No

entanto, cada monografia do ESCOP especifica o padrão de qualidade que a matéria-prima botânica deve cumprir (51).

A missão da EMA é promover a excelência científica na avaliação e supervisão de medicamentos, em benefício da saúde pública e animal na União Europeia. São responsáveis por facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos, avaliar pedidos de autorização de introdução no mercado, monitorizar a segurança dos medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, fornecer informações aos profissionais de saúde e pacientes (52).

O HMPC é o comité da EMA composto por especialistas científicos na área dos medicamentos à base de plantas, que está responsável por compilar e avaliar dados científicos sobre substâncias, preparações e combinações de plantas, para apoiar a harmonização do mercado europeu. O HMPC emite pareceres científicos sobre substâncias e preparações à base de plantas, juntamente com informações sobre utilizações recomendadas e condições de segurança, em nome da EMA. Isto dá às empresas e às autoridades nacionais competentes um ponto de referência claro ao preparar ou avaliar um pedido de autorização de introdução no mercado ou de registo de medicamentos à base de plantas nos Estados-Membros da União Europeia (52).

Finalmente, destacar o aumento do número de ensaios farmacológicos e clínicos que os medicamentos à base de plantas têm tido nos últimos anos, o que demonstra o interesse crescente deste tipo de terapêutica (49).

4.1. Alteia

A alteia, também designada malvaíscio, malva-de-índia, malvões, cujo nome científico é *Althaea officinalis* L. pertence à família das Malváceas, Malvaceae (53). Em inglês é designada por *Marshmallow Root* (54). É uma planta herbácea perene, da Europa, exceto Islândia e da Ásia ocidental temperada, cresce nos pauis, margens de lagoas e em prados húmidos. As partes das plantas que são utilizadas são as raízes, por vezes as folhas e as flores (55,56).

Os constituintes característicos da raiz seca são polissacarídeos de mucilagem (de 5% até 20% no final do Outono e Inverno, em raízes bienais), consistindo de ramnogalacturonanos ($\leq 30\%$), arabinanos, glucanos e arabinogalactanos. Outros constituintes incluem glicosídeos de

flavona (aproximadamente 0,2% como agliconas), ácidos fenólicos, a cumarina escopoletina, ácidos gordos: ácido linoleico e ácido hexadecanóico, amido, pectina e taninos (57). A mucilagem presente nas raízes secas, origina por hidrólise, principalmente, glicose, arabinose, ramnose e ácido galacturónico, 38% de amido, pectina, taninos, aminoácidos e vestígios de óleo essencial. Nas folhas, normalmente 10% de mucilagem (variável segundo a altura da colheita), poliholósidos e oses, flavonóides, taninos e vestígios de óleo essencial. Nas flores, existe 6 a 9% de mucilagem, poli-holósidos e oses, flavonóides, vestígios de óleo essencial (55,56).

A forma farmacêutica pode tratar-se da substância vegetal triturada como infusão para uso oral; substância vegetal triturada para preparação de macerado para uso oral ou boca; preparações à base de plantas em formas farmacêuticas líquidas ou sólidas para uso oral ou bucal(54).

As indicações terapêuticas descritas pela EMA englobam: preparação demulcente para tratamento sintomático de irritação oral ou faríngea, associado com tosse seca; e preparação demulcente para o alívio sintomático de leve desconforto gastrointestinal (54).

As indicações terapêuticas descritas pelo ESCOP são: tosse seca, irritação da mucosa oral ou faríngea e para alívio sintomático do desconforto gastrointestinal leve e irritação da mucosa gástrica (57). A Comissão E aprovou a sua utilização na irritação da mucosa oral e faríngea, associada a tosse seca (55).

Segundo a monografia da OMS é utilizada como demulcente para o tratamento sintomático da tosse seca irritável e das irritações da mucosa oral e faríngea e como emoliente para feridas e feridas secas. Também usado em misturas para tosse para mascarar o sabor amargo ou picante de outros medicamentos. Apresenta ação antitússica e ação anti-inflamatória, conforme estudos apresentados na monografia (56).

A mucilagem da raiz de alteia reveste a mucosa especialmente a boca e faringe e a mucosa gástrica, conferindo proteção contra irritação local (57). As propriedades anti-inflamatórias, emolientes e béquicas são atribuídas às mucilagens, particularmente abundantes na raiz, tendo ação reguladora do trânsito intestinal (55).

Quanto a advertências e precauções especiais de utilização está descrito: se ocorrer dispneia, febre ou expetoração purulenta durante a utilização do medicamento, deve-se

consultar o médico ou profissional de saúde qualificado; a utilização no tratamento de irritação oral e tosse seca não se recomenda em idades inferiores a 3 anos(57); a utilização no desconforto gastrointestinal não se recomenda em idades inferiores a 12 anos (54).

Está contra-indicado o seu uso em caso de hipersensibilidade à substância ativa (54).

Na gravidez e amamentação não existe nenhum dado disponível e por isso, de acordo com a prática médica geral, o produto não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, sem orientação médica (57). Quanto a fertilidade, não existem dados disponíveis (54).

Segundo o ESCOP, foram relatadas interações medicamentosas relacionadas com a administração de altheia (58). É mencionado em algumas fontes bibliográficas que a absorção de medicamentos administrados concomitantemente pode ser retardada devido à camada protetora de mucilagem (54). O teor elevado de mucilagens pode reduzir a absorção de medicamentos tomados por via oral (55,59). Por este motivo qualquer medicamento contendo esta planta deve ser tomado 30 a 60 minutos antes ou depois da ingestão de outros medicamentos (54,58,59). Quando é prescrita a diabéticos, deverá ter-se em consideração os valores de glicémia, para ajustar se necessário, as doses de insulina ou dos antidiabéticos orais(55).

Num determinado estudo *in vitro* foram determinados e comparados os efeitos de diferentes concentrações de extrato de *Althaea officinalis* (*A.officinalis*), clorhexidina 0,2% e penicilina sobre *Streptococcus mutans* (*S.mutans*) e *Lactobacillus acidophilus* (*L.acidophilus*), uma vez que estas são as principais bactérias associadas a cárie dentária. Foram usados os parâmetros de concentração inibitória mínima (CIM) no tubo de ensaio, concentração bactericida mínima (CBM) em meio de cultura em placa e diâmetro da zona de inibição de crescimento bacteriano para comparação dos efeitos antibacterianos de clorhexidina 0,2%, penicilina e diferentes concentrações de extrato alcoólico de raiz de *A.officinalis*. Os resultados mostraram que o extrato de raiz de *A.officinalis* apresenta efeito antibacteriano, mas houve diferenças significativas em CIM e CBM contra *L.acidophilus* e *S.mutans* com penicilina e clorhexidina 0,2%. Além disso, o efeito antibacteriano do extrato aumentou com o aumento da sua concentração. O extrato de raiz de *A.officinalis* exibiu efeitos antibacterianos sobre *S.mutans* e *L.acidophilus*, mas esse efeito foi menor que a clorhexidina e penicilina. O extrato exerceu maior efeito antibacteriano sobre

S.mutans do que sobre *L.acidophilus*. Este efeito antibacteriano pode ser explicado pelo facto de os polifenóis vegetais, exercerem seus efeitos inibitórios sobre o crescimento bacteriano, produzindo peróxido de hidrogénio, especialmente em espécies Gram-positivas (60).

Num outro estudo foram comparados extratos de *A.officinalis* em diferentes meios (éter de petróleo, acetona, metanol e água) e óleo essencial, com o controlo positivo do antibiótico eritromicina. Os microrganismos testados foram: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Aspergillus niger*. O presente estudo mostrou que *A.officinalis* possui boa atividade antimicrobiana contra patogéneos seleccionados do trato respiratório. Os resultados revelaram que o óleo essencial foi mais potente em comparação aos extratos vegetais. Em comparação com a eritromicina, os extratos vegetais e o óleo essencial foram considerados menos eficazes. Portanto, *A.officinalis* apresentou base para uso de extratos e óleos essenciais na cura de doenças respiratórias potencialmente causadas pelos microrganismos estudados (61).

O objetivo de duas pesquisas prospetivas e não intervencionistas foi criar uma melhor documentação da opinião dos utentes sobre a eficácia, tolerabilidade e a sua satisfação. Assim, neste estudo recorreram-se a 822 consumidores que compraram xaropes e pastilhas de extrato aquoso de raiz de alteia STW42, para tratar a tosse seca, tendo sido recrutados em farmácias em duas pesquisas realizadas de forma independente. Foi-lhes pedido que preenchessem um questionário abrangendo uma duração de tratamento de 7 dias. Os resultados descritos pelos utentes mostraram que ambas as preparações mostraram um bom efeito no que diz respeito ao tratamento sintomático da irritação oral ou faríngea e tosse seca associada com um início muito rápido dos efeitos. O mecanismo de ação geralmente aceite das preparações com alteia é a formação de uma película protetora sobre a mucosa irritada da boca e da garganta, e este modo de ação é consistente com a observação de um rápido início de efeito de ambas as formulações contendo STW42 abordadas no estudo. Os resultados de ambas as pesquisas refletem o significado da utilização destes produtos e indicam seu alto valor no tratamento de tosse seca(62).

Cinco medicamentos à base de plantas foram considerados candidatos potencialmente válidos no tratamento de sintomas precoces ou ligeiros de constipação, gripe e bronquite no

contexto da COVID-19, uma vez que proporcionam amplas margens de segurança e boas evidências de eficácia: *Altheae officinalis*, *Commiphora molmol*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hedera helix* e *Sambucus nigra*. Os autores do estudo recomendam o início da sua integração no aconselhamento clínico como terapias adjuvantes para doenças respiratórias, mesmo no contexto da COVID-19. As preparações de alteia podem suprimir a tosse e diminuir a irritação através de efeitos anti-inflamatórios e calmantes no trato respiratório. A sua utilização tradicional como terapia no contexto de doenças respiratórias superiores não é apoiada por dados clínicos robustos, mas a evidência permite inferir uma utilização potencial no alívio dos sintomas iniciais da COVID-19 (59).

4.2. Eucalipto

O eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill.), também designado por eucalipto-comum, pertence à família das mirtáceas, Myrtaceae. É uma árvore originária da Austrália, é cultivada em regiões temperadas, subtropicais e tropicais do mundo, e é também muito cultivada em Portugal. A parte da planta que é utilizada são as folhas secas, não jovens sem pecíolo e óleo essencial extraído de folhas frescas e pontas de galhos (53,56,63).

As folhas têm na sua constituição 1,5 a 3,5% de óleo essencial com cerca de 70% de 1,8-cineole/eucaliptol, monoterpenos 25% (α -pineno, *p*-cimeno, limoneno, felandreno), butiraldeído, capronaldeído, azulenos; taninos; resina; flavonas derivadas do ácido ursólico (2 a 4%). O óleo essencial é responsável pela ação antisséptica, especialmente sobre as vias respiratórias, tanto no uso interno como por inalação ou por via retal. Tem ação mucolítica, hipoglicemiante, antipirética e vermífuga. Externamente é antisséptico e cicatrizante (56,63).

Segundo a EMA, as preparações à base de folha de eucalipto seca são obtidas por fragmentação (redução a pedaços muito pequenos) das folhas secas dos ramos mais velhos da árvore ou utilizando-as para produzir uma tintura (um extrato alcoólico do material da planta). Os produtos à base de plantas que contêm folha de eucalipto estão habitualmente disponíveis como material à base de plantas fragmentado para a preparação de uma infusão medicinal para beber, uma infusão a ser inalada ou um líquido a ser ingerido - tintura (proporção de substância

vegetal para solvente de extração 1:5), solvente de extração: etanol 68-80%(V/V). A indicação terapêutica da EMA é no alívio da tosse associada à constipação (64).

As suas principais indicações são infecções do trato respiratório superior, incluindo constipação, catarro, bronquite, dor de garganta, sinusite, asma. Outra das suas principais indicações é no reumatismo, feridas, queimaduras e úlceras (topicamente). Por último, também pode ser utilizado como repelente de insetos (53)(63).

Quanto aos usos aprovados pela comissão E são: as folhas são utilizadas para tratamento interno de catarros e vias respiratórias enquanto o óleo essencial é utilizado de duas formas: interna e externamente na inflamação das mucosas das vias respiratórias e externamente para problemas reumáticos (63).

Segundo as monografias da OMS, o óleo de eucalipto é o óleo essencial obtido por destilação a vapor e retificação das folhas frescas ou raminhos terminais de *Eucalyptus globulus*, rico em 1,8-cineole. É utilizado para tratamento sintomático de catarro e tosse, também como componente de certos selantes de canais radiculares dentais; topicamente como rubefaciente para tratamento de queixas reumáticas. Apresenta atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, efeitos no trato respiratório e efeitos antitússicos, de acordo com os estudos demonstrados. As folhas secas de eucalipto podem ser usadas como expetorante para tratamento sintomático de inflamações leves do trato respiratório e bronquite, também para tratamento sintomático da asma, febre e inflamação da garganta. Apresenta atividade antibacteriana e antifúngica, atividade antiviral, antimalárica, antidiabética. A ingestão excessiva de folhas de eucalipto pode causar náuseas, vômitos e diarreia. Vários casos de urticária, dermatite de contato e irritação cutânea têm foram relatados após doses terapêuticas (56).

O óleo essencial, em tratamentos prolongados de rinites e sinusites, pode inibir a motilidade ciliar do epitélio respiratório (56,63).

Como precaução, a utilização da substância vegetal triturada em crianças com idade inferior a 12 anos não foi estabelecida devido à falta de dados adequados e a utilização da forma farmacêutica de tintura não está estabelecida em idade inferior a 18 anos, devido à falta de dados adequados. Quando ocorre dispneia, febre ou expetoração purulenta, um médico ou profissional de saúde qualificado deve ser consultado (64).

A sua utilização está contraindicada em crianças com menos de 30 meses de idade, porque existe o risco de que as preparações contendo cineole, como outros óleos essenciais, possam induzir laringoespasma. E em caso de hipersensibilidade à substância ativa (64).

Segundo a EMA, a sua utilização em caso de gravidez ou amamentação não se encontra recomendada por falta de dados suficientes. Também não existem dados suficientes sobre a fertilidade (64).

Como interações medicamentosas são referidos depressores do sistema nervoso central, medicamentos metabolizados pelo CYP450, agentes hipoglicémicos. Assim é de ter atenção a sua utilização nos diabéticos, por poder interferir no controlo hipoglicémico (53).

O óleo essencial estimula o citocromo CYP450 dos microsomas hepáticos e não deve ser administrado internamente em conjunto com outros medicamentos e não usar na presença de inflamações do tracto gastrointestinal, das vias biliares ou hepatopatias. Também não deve ser prescrito durante a gravidez, amamentação, em crianças com idade inferior a seis anos, quando há alergias respiratórias ou na epilepsia devido ao eucaliptol ser epileptogénico (63).

O óleo essencial em doses não terapêuticas (a dose expectorante é de 0,06 mL a 0, 2mL), pode provocar, hematuria, taquicardia, broncoespasmos e depressão do centro respiratório. Tópicamente o óleo essencial pode produzir dermatites de contacto, e como tal não aplicar na face, ou nariz em crianças com menos de 6 anos. Em caso de inalação de óleo essencial, praticar previamente o teste de tolerância (aplicar durante 15 segundos e esperar 30 minutos) (63).

As folhas de *Eucalyptus globulus* contêm resinas, ceras, ácidos orgânicos, taninos, óleo essencial, compostos fenólicos, clorofila e outros. Os compostos terpénicos são representados por monoterpenóides e sesquiterpenóides cíclicos, acíclicos e aromáticos presentes no óleo essencial. *Eucalyptus globulus* possui ação antibacteriana, antifúngica, antiviral, adstringente, hemostática e anti-inflamatória e analgésica, antioxidante, antidiabética, repelente. As preparações de eucalipto são utilizadas no tratamento de furúnculos e outras infeções purulentas, úlceras, feridas purulentas e recentes e fraturas expostas: no caso de infeções agudas e distúrbios dispépticos (vómitos, diarreia), catarro do trato respiratório superior (constipação, bronquite, tosse), infeções de garganta, tratamento de estomatite e gengivite. O *Eucalyptus*

globulus é mais frequentemente padronizado pelo conteúdo do óleo essencial, em particular dos seus componentes como 1,8-cineole, bem como pelo número de clorofilas (65).

Em artigo de revisão foram abordados e discutidos vários estudos da utilização de *Eucalyptus globulus* como agente antiviral.(66) O óleo de eucalipto para fins medicinais é comumente extraído das folhas de *E. polybractea*, *E. smithii* ou *E. globulus* porque o conteúdo do principal monoterpene bioativo, 1,8-cineole, nessas espécies é superior a 70%(v/v). O óleo essencial de *Eucalyptus globulus* contém os monoterpenos nas proporções: 1,8-cineole (83,89%), limoleno (8,16%), α -pineno (4,15%), *o*-cimeno (2,93%), outros componentes (6,85 %) (66). Através de técnicas de *docking* molecular, foi possível demonstrar que vários monoterpenos principais presentes no óleo essencial de eucalipto (1,8-cineole, α -pineno α -terpineol, limoneno e *o*-cimeno) podem exercer ligação relativamente forte e inibir o sítio ativo da proteína M^{pro}, uma enzima chave homodimérica cisteína protease que cliva poliproteínas em proteínas individuais necessárias para a replicação e transcrição do SARS-CoV-2 (66). Neste estudo, é apresentado um esquema que demonstra um potencial mecanismo de ação contra o vírus influenza A pelo 1,8-cineole e outros monoterpenos presentes no óleo essencial de eucalipto, ligando-se e inibindo a proteína hemaglutinina e, assim, inibindo a ligação do vírus ao seu recetor e subsequente entrada na célula hospedeira. (66) Noutro esquema está representado um potencial mecanismo de ação contra SARS-CoV-2 pelo 1,8-cineole e outros monoterpenos presentes nos óleos essenciais de eucalipto, inibindo o M^{pro} (ligação ao sítio ativo), inibindo assim a proteólise das poliproteínas virais necessárias para a replicação do vírus. Com base nos resultados abordados, os autores propõem que o uso de 1,8-cineole pode representar um possível tratamento para COVID-19, agindo como um inibidor de M^{pro} (66).

O presente estudo foi realizado para determinar a composição química do óleos essenciais dos frutos de *Eucalyptus globulus*, utilizando o método de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, para examinar a sua atividade antioxidante medida através da capacidade para sequestrar os radicais livres 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH, ensaios de redução e inibição da peroxidação lipídica) em comparação com o padrão de hidroxianisol butilado (BHA, do inglês *butylated hydroxytoluene*) e para estimar os seus efeitos antibacterianos contra estirpes patogénicas de referência *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*),

Bacillus subtilis(*B. subtilis*), *Listeria innocua*(*L. innocua*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), em comparação com dois antibióticos (tetraciclina e gentamicina). Foram identificados 28 compostos voláteis, com predominância de sesquiterpenos e compostos sesquiterpenos oxigenados (61,2%). Os resultados das atividades antioxidantes do óleo essencial revelaram atividades fracas. A atividade antibacteriana mostra um efeito de inibição dos extratos de óleos essenciais contra todas as bactérias testadas (67).

Sobre a inibição do radical DPPH, o poder redutor e a inibição das atividades de peroxidação lipídica dos extratos de óleos essenciais de *E. globulus*, respectivamente, são dependentes da dose. Como pôde ser observado, os valores de IC₅₀ (concentração de amostra capaz de inibir 50% da oxidação) do óleo essencial dos três testes de atividade antioxidante são significativamente superiores aos do padrão BHA testado. Ou seja, a atividade antioxidante dos óleos essenciais testados é inferior à do padrão BHA (67).

A comparação da suscetibilidade das bactérias aos óleos essenciais do fruto de *E. globulus* foi demonstrada no estudo, sendo que *E. coli* e *L. innocua* mostraram sensibilidade semelhante, mas uma diferença significativa foi observada entre as outras estirpes. A análise estatística do efeito dos óleos essenciais sobre as bactérias permitiu classificá-las de acordo com a sua sensibilidade: *S.aureus* > *P.aeruginosa* > *B.subtilis* > *E. coli* = *L. inocua*. *Staphylococcus aureus* é a estirpe mais sensível (67).

4.3. Grindélia

Grindelia robusta Nutt. e *G. camporum* Green e outras espécies são oficiais, como a *G.squarrosa* Dunal e a *G.humilis* Hook. Et Arn, e pertecem à família das Asteráceas (compostas), Asteraceae/Compositae. Em inglês, é denominada por *Gumweed herb* (68). Trata-se de uma planta herbácea anual ou vivaz, originária das lagoas salgadas da Califórnia e também de solos áridos e salinos do México. As partes utilizadas são as partes aéreas floridas e folhas secas (53,69).

A planta é composta por óleoresina (10 a 20%) em que a fração resinosa tem ácidos diterpênicos (ácido grindélico e outros de esqueleto labdânico) e compostos sesquiterpênicos (germacreno D, β-farneseno, bisaboleno), no óleo essencial encontra-se α-pineno, β-pineno, terpineol, borneol e outros compostos. É também composta por saponinas (grindelina),

flavonóides (quercetol, campferol), ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, ferúlico, etc.), taninos (4%), poliinas, mucilagens e vestígios de alcalóides (69).

As mucilagens, as saponinas, os ácidos diterpénicos e os ácidos fenólicos são responsáveis pela ação expectorante, balsâmica e espasmolítica; os ácidos fenólicos e os flavonóides além de possuírem propriedades vitamínicas, têm também atividade anti-inflamatória. O óleo essencial é bactericida (69).

Os constituintes característicos são resinas (5-20% dependendo da espécie) constituída principalmente por ácidos diterpénicos, como ácido grindélico, ácido 7,8-epoxigrindélico, ácido 17-acetoxigrindélico e borneol; compostos acetilénicos tais como matricarianol e acetato de matricarianol; flavonóides, como éter 3-metílico de canferol e éter 3,7-dimetílico e vários éteres metílicos de quercetina; e saponinas triterpenóides. Outros componentes incluem ácidos fenólicos, tais como ácidos clorogénico, ácidos *p*-hidroxi-benzóico e *p*-cumárico, aproximadamente 5% de taninos e aproximadamente 0,2% de óleo essencial composto principalmente por mono- e sesquiterpenos (70).

Segundo o ESCOP, tem indicação terapêutica na tosse produtiva e catarro do trato respiratório superior (70). Segundo a Comissão E é utilizada em catarros da parte superior do aparelho respiratório (69).

Segundo a EMA, as suas indicações terapêuticas são como medicamento tradicional à base de plantas para alívio da tosse associada à constipação. São utilizadas as preparações à base da planta sob três formas diferentes: substância herbácea triturada; extrato líquido (DER 1:1), solvente de extração etanol 22,5%V/V; tintura (proporção de substância vegetal para solvente de extração 1:10), solvente de extração etanol 60% V/V (68).

As principais indicações são tosse e bronquite, com ou sem componente asmático. São usadas principalmente em problemas das vias respiratórias (coriza, tosse, asma, bronquite, enfisema pulmonar) e também nas cólicas intestinais (69).

Tem como contra-indicação a insuficiência renal e cardíaca, gravidez e amamentação. Doses não terapêuticas são nefrotóxicas, depressoras do SNC e podem causar irritação gástrica (69). Está contra-indicada em caso de hipersensibilidade às plantas da família Compositae (68).

A utilização em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida devido à falta de dados adequados. Se os sintomas piorarem durante a utilização do medicamento ou se ocorrer dispneia, febre alta ou expectoração purulenta deve consultar o médico ou profissional de saúde qualificado (68).

Não há dados de fertilidade disponíveis. A segurança durante a gravidez e lactação não foi estabelecida. Na ausência de dados suficientes, o uso durante a gravidez e a lactação não é recomendado (68,70).

Como efeitos adversos foi relatado rara irritação gástrica ou renal (53).

Segundo o ESCOP, não existem interações medicamentosas relativamente à administração de grindélia (53,58).

Um estudo analisou as raízes de *Inula helenium* e partes aéreas de *Grindelia squarrosa* como potencial fonte de compostos que limitam a migração de neutrófilos. Sendo que se sabe que os neutrófilos são mediadores de inflamação. O efeito na libertação de interleucina IL-8, interleucina IL-1 β e TNF- α por neutrófilos e linhagem celular do epitélio respiratório (A549) foi medido por ensaio imunoenzimático (ELISA). A expressão superficial das moléculas adesivas foi analisada com citometria de fluxo, e a ligação dos neutrófilos às células epiteliais foi avaliada fluorimetricamente. Confirmou-se a capacidade de extratos e compostos selecionados de suprimir a ligação de neutrófilos à superfície do epitélio através da regulação negativa da integrina β 2. Os compostos (alantolactona e o ácido grindélico) mostraram supressão significativa da libertação de IL-8, TNF- α e IL-1 β comparável à budesonida, usada como controlo positivo. Assim, o estudo demonstrou que *Inula helenium* e *Grindelia squarrosa*, são uma fonte de compostos ativos com atividade anti-inflamatória, justificando assim o seu uso no tratamento de doenças inflamatórias do trato respiratório. A supressão observada da inflamação depende da regulação negativa da expressão de citocinas pró-inflamatórias, ou seja, IL-8, TNF- α e IL-1 β , e, consequentemente, β -integrina e ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), que leva à inibição da adesão de neutrófilos ao epitélio respiratório. Acredita-se que estas propriedades possam ser utilizadas no tratamento sintomático de infeções do trato respiratório (71).

As células epiteliais nasais e brônquicas desenvolveram mecanismos sofisticados envolvidos na resposta celular à infeção bacteriana. O reconhecimento de patógenos pelos

recetores TLR ativa o fator de transcrição NF- κ B e leva à produção de amplo espectro de citocinas (TNF- α , interleucina IL-1 β , interleucina IL-6 e interleucina IL-8). As citocinas pró-inflamatórias libertadas pelo epitélio intensificam a migração de macrófagos para os tecidos danificados e modulam suas funções pró-inflamatórias. Com base no uso tradicional das partes aéreas de *Grindelia squarrosa* (*G. squarrosa*), levanta-se a hipótese de que o tratamento bem-sucedido de doenças do trato respiratório, pode surgir da modulação das funções pró-inflamatórias do epitélio respiratório e dos monócitos/macrófagos humanos. A atividade biológica do extrato de *G. squarrosa* e do ácido grindélico foi comparada com a claritromicina e a budesonida utilizadas como controlos positivos. O extrato de *G. squarrosa* e o ácido grindélico não tiveram efeito antimicrobiano, no entanto, notou-se modulação significativa das funções pró-inflamatórias do epitélio nasal e brônquico estimulado por lipolissacáridos. O tratamento com extrato de *G. squarrosa* resultou em diminuição da expressão de TLR-4 e concentração de p65 NF- κ B e inibição da síntese de citocinas (IL-8, TNF- α , IL-1 β e IL-6) em ambos os modelos celulares. Além disso, o extrato de *G. squarrosa* modulou levemente a expressão de ICAM-1, afetando a fixação de macrófagos ao epitélio. Apenas o extrato de *G. squarrosa* foi capaz de estimular as funções anti-inflamatórias dos macrófagos, induzindo a libertação de TGF- β e a expressão na superfície do recetor de IL-10. O ácido grindélico, identificado como composto dominante no extrato da planta, modulou ligeiramente as funções pró-inflamatórias do epitélio e dos macrófagos. Os resultados obtidos apoiam o uso de *Grindelia squarrosa* no tratamento de sintomas de doenças do tracto respiratório. Na opinião dos autores do estudo, o efeito biológico observado do extrato pode ser consequência do efeito sinérgico de todos os compostos presentes no extrato (72).

4.4. Líquen-da-Islândia

O líquen-da-islândia, líquen, musgo-amargo, musgo-islândico, cujo nome científico é *Centraria islandica* (L.) Acharius s.l. pertence à família das Parmeliáceas, Parmeliaceae. Esta planta é designada em inglês por *iceland moss* (73). O líquen foliáceo das regiões frias e montanhosas da Europa, Himalaia e América setentrional, onde vive sobre rochas e cascas de árvores (53,74,75).

As partes utilizadas são os talos secos, que possuem 50% de glicosanas hidrossolúveis a quente (liquenina, isoliquenina); goma e mucilagens constituídas por polímeros da manose, galactose, D-glucose e ácido D-glucurónico; constituintes amargos: ácidos liquénicos (ácidos cetrário e fumaro-proto-cetrário (2 a 3 %), ácidos proto-liquestérico e úsnico (74,75).

Os ácidos liquénicos como amargos são digestivos e colagogos, além disso, exercem uma ação bacteriostática e antifúngica. As glicosanas e as mucilagens têm uma ação emoliente e expectorante. Assim é utilizada na gripe, calmante de irritações das vias respiratórias, tosse e bronquites; falta de apetite, gastroenterites, dispepsias hipossecretoras e disquinesia hepatobiliar. Externamente em inflamações cutâneas e queimaduras (74).

As conclusões do HMPC abrangem apenas preparações de musgo da Islândia obtidas por secagem e trituração (redução em pequenos pedaços) do talo ou pela colocação do material vegetal num solvente (como etanol ou água) para dissolver compostos e formar um extrato líquido. O solvente pode então ser parcialmente evaporado para obter um extrato macio. Os medicamentos à base de plantas que contêm estas preparações de musgo da Islândia estão normalmente disponíveis sob a forma de chá de ervas para ingestão e em formas sólidas ou líquidas para tomar por via oral ou aplicar no revestimento da boca. Assim, preparações à base de plantas podem ser obtidas de quatro formas diferentes: a substância herbácea triturada que pode ser utilizada como infusão; o extrato mole (DER 2-4:1), solvente de extração água; o extrato mole (DER 0,4-0,8:1), solvente de extração água; e a tintura (proporção de substância vegetal para solvente de extração 1:5), solvente de extração etanol 40% V/V (73).

Segundo a EMA e Comissão E , tem como indicações terapêuticas a sua utilização como demulcente (agente calmante) no tratamento sintomático de irritações orais ou faríngeas e tosse seca associada e, na perda temporária de apetite (73,74).

Segundo as monografias da OMS, os dados clínicos observados indicam o seu uso como demulcente para tratar inflamação e ressecamento do muco faríngeo. Quanto às farmacopeias analisadas pela OMS, pode ser utilizado usado por via oral para tratamento de perda de apetite e náuseas. Apresenta atividade antimicrobiana e antiviral, atividade antioxidante, atividades antiproliferativas, efeitos no sistema imunitário (75).

Tem como principais indicações na irritação das mucosas orais e faríngeas acompanhada de tosse seca, rouquidão e dor de garganta. Outras indicações na bronquite, asma brônquica, catarro respiratório e perda de apetite. Também foi indicado na gastrite, problemas digestivos, náuseas e vômitos (em particular durante a gravidez e com enxaquecas), úlceras gástricas e duodenais, síndrome do colon irritável, caquexia, tumores (53).

A utilização da planta triturada não foi estabelecida para crianças com menos de 12 anos de idade. A utilização dos extratos moles não deve ser recomendado a crianças com idade inferior a 6 anos, devido à forma farmacêutica sólida. A utilização da tintura não deve ser recomendado a crianças com idade inferior a 18 anos, por falta de dados adequados (73).

Se ocorrer dispneia, febre ou expectoração purulenta durante a utilização do medicamento, deve ser consultado um médico ou profissional de saúde qualificado (73).

Segundo o ESCOP, não existem interações medicamentosas relativamente à administração de líquen-da-islândia (53)(58).

A absorção de medicamentos administrados concomitantemente pode ser retardada, portanto como medida de precaução, o produto não deve ser tomado 30 a 60 minutos antes ou depois da ingestão de outros medicamentos (73).

O teor elevado de constituintes amargos faz com que o fármaco seja contra-indicado quando existam gastrites e úlceras gastroduodenais. Por vezes, externamente é sensibilizante(74).

Na ausência de dados suficientes, o uso durante a gravidez e a lactação não é recomendado. Não há dados de fertilidade disponíveis (73).

O efeito terapêutico das preparações de *Cetraria islandica* baseia-se principalmente na ação mucolítica, na atividade antimicrobiana e nas propriedades imunoestimulantes dos seus extratos, conforme evidenciado pelos resultados de estudos científicos. Como também possui propriedades protetoras, pode ser utilizada na prevenção de doenças infecciosas e inflamatórias da cavidade oral. Quando há risco de constipações, o seu uso profilático pode proteger as mucosas, reduz significativamente a suscetibilidade do trato respiratório a diversas infeções. Os polissacáridos contidos nesta planta envolvem as membranas mucosas das vias aéreas e protegem-nas eficazmente de fatores externos nocivos e de vários tipos de estímulos (65).

Os líquenes são de natureza simbiótica e produzem metabolitos extracelulares secundários únicos com alta atividade biológica. A alta resistência dos líquenes a influências físicas extremas está associada à síntese de numerosos metabolitos secundários nas camadas dessas plantas. Num estudo comparou-se a atividade antioxidante e antimicrobiana e quantificaram-se os antioxidantes de baixo peso molecular e atividade antimicrobiana dos extratos hidro-alcoólicos 40% de duas espécies de líquen (*Cetraria islandica* e *Cladonia arbuscula*). Os resultados obtidos dependeram dos métodos de tratamento das camadas das plantas e da proporção de diluição do extrato seco com água (76).

A atividade antibacteriana dos líquenes estudados foi testada em *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* diluindo o extrato seco com água 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5. O efeito antibacteriano mais significativo foi encontrado no extrato dos líquenes estudados na proporção de 1:1. O diâmetro da zona bacteriostática em *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Escherichia coli* sob ação de *Cetraria islandica* foi de $12\pm 0,14$ mm, $11\pm 0,12$ mm e $12\pm 0,13$ mm, respetivamente. A supressão da zona de crescimento com *Cladonia arbuscula* contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* foi de $15\pm 0,18$ mm, $12\pm 0,20$ mm e $13\pm 0,20$ mm de diâmetro, respetivamente. O efeito antimicrobiano dos extratos em diluições de 1:5, 1:4 e 1:3 foram menos pronunciados que o resultado da oxacilina, mas mais eficazes que o resultado da penicilina, que serviram de controlo. Em suma, o efeito dos extratos de *Cetraria islandica* e *Cladonia arbuscula* na diluição de 1: 1 foi maximamente válido na inibição do crescimento de bactérias Gram positivas (*S. aureus*, *S. pyogenes*) e bactérias Gram negativas (*Escherichia coli*). Além disso, no estudo das propriedades antimicrobianas, *Cladonia arbuscula* foi mais eficaz que *Cetraria islandica* (76).

Os melhores antioxidantes de baixo peso molecular foram encontrados na *Cetraria islandica* em água destilada na proporção sólido/solvente de 1:1 e no extrato de *Cladonia arbuscula* na proporção de 1:5. Nesta investigação, a atividade antioxidante do extrato de *Cetraria islandica* e *Cladonia arbuscula* foi provavelmente o resultado de um efeito sinérgico de vários compostos presentes no extrato, que numa ação relacionada contribui para um efeito antioxidante global relativamente elevado. Os resultados apresentados podem ser utilizados

para estudar ainda mais esses líquenes como possíveis fontes de substâncias com propriedades antimicrobianas (76).

4.5. Sabugueiro

O sabugueiro também designado por canineiro, rosa-de-bem-fazer, sabugo, sabugueiro-negro, sabugueiro-preto, cujo nome científico é *Sambucus nigra L.*, pertence à família das Caprifoliáceas, Caprifoliaceae (53). A designação do sabugueiro em inglês é *Elderberry* ou *Elderflower* (77). É um arbusto nativo da europa, ásia ocidental e central, norte de áfrica, cresce em bosques e terrenos incultos. As suas partes medicinais utilizadas são casca descascada de galhos, flores secas ao ar, folhas frescas e secas, frutos maduras frescas e secas, raízes secas, folhas frescas (53,56,78).

Os constituintes característicos são flavonóides (0,7-3,5%) tais como rutina, isoquercitrina, hiperósido, astragalina e glicósidos de isorramnetina; cerca de 3% de ácidos fenólicos (ácidos clorogénico, ferúlico e -cumárico) e seus glicósidos; e 0,1-0,3% de óleo essencial constituído principalmente por monoterpenos tais como linalol e seus óxidos, citronelol e hotrienol. Outros constituintes incluem ácidos gordos e alcanos, triterpenos como α - e β -amirina e ácido ursólico, esteróis, amidas de *N*-fenilpropenoil-L-aminoácidos (0,01%) como *N*-(*E*)-cafeoil-L- amida de ácido aspártico e cerca de 2% de potássio (79).

Na composição das suas flores existem flavonóides até 3% (isoquercitrina, quercetrina e seus heterosidos, rutina 1,92% hiperósido); ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, *p*-cumárico); óleo essencial (0,03 a 0,14%); mucilagens; antocianinas; ácidos triterpénicos (ursólico, oleanólico); fitosteróis; sais potássicos (56,78).

As flores possuem ações sudoríferas, expectorantes, anti-inflamatórias e galatogénicas. Os frutos são diuréticos e diafotéricos, em doses médias são laxantes e, em doses maiores, têm uma ação purgativa. As cascas têm propriedades diuréticas, adstringentes, hemostáticas locais e cicatrizantes (78).

As flores são, tradicionalmente, usadas na gripe e outras inflamações das vias respiratórias (tosse e bronquite), mas também hemorroidal e fragilidade capilar. Topicamente,

em estomatites, faringites, feridas e queimaduras. Os frutos são de uso externo em dores no edema e na inflamação reumatisal. As cascas são usadas na oligúria e litíase renal (78).

As conclusões do HMPC abrangem apenas preparações de flores de sabugueiro obtidas por secagem e trituração (redução em pequenos pedaços) das flores ou pela colocação do material vegetal num solvente (como o etanol) para dissolver compostos e formar um extrato líquido. Os medicamentos à base de plantas que contêm estas preparações de flores de sabugueiro estão normalmente disponíveis sob a forma de infusões para ingestão e em formas líquidas para tomar por via oral. As preparações herbáceas podem ser realizadas em três formas: planta triturada; extrato líquido (DER 1:1), solvente de extração: etanol 25% V/V; e, solvente de extração de tintura (1:5): etanol 25% V/V (77).

A indicação terapêutica desta planta segundo a EMA refere-se a um medicamento tradicional à base de plantas utilizado no alívio dos primeiros sintomas da constipação comum(77). Segundo o ESCOP, está indicado como diaforético no tratamento de constipação, febre e calafrios (79).

Assim, as principais indicações são tosse, bronquite, constipações e síndromes gripais, e segundo a comissão E o seu uso está aprovado nas gripes (78).

Segundo as monografias da OMS, é diaforético para tratamento de febre e calafrios, e como expetorante para tratamento de inflamação leve do trato respiratório superior. Também para tratamento sintomático da constipação. Apresenta atividades anti-inflamatória, diurética e diaforética (56).

O emprego dos frutos tem ocasionado intoxicações, particularmente, quando insuficientemente maduros, originando diarreias. As cascas e folhas devido a presença de heterósidos cianogénicos (cerca de 10 mg por cento de ácido cianídrico nas folhas recentes e até 0,80% nas cascas e nos frutos verdes) são causa de intoxicação, pelo que o seu uso deve ser contrariado (78).

Foram destacados alguns efeitos adversos tais como tonturas, cefaleias, convulsões, desconforto gastrointestinal, náuseas, vômitos, diarreia, taquicardia (53).

Não estão descritas contra-indicações, precauções especiais de utilização ou interações medicamentosas, segundo a EMA ou ESCOP (78)(79). Se ocorrer dispneia, febre ou expectoração purulenta, um médico ou profissional de saúde qualificado deve ser consultado (77).

Tal como referido, segundo o ESCOP, não existem interações medicamentosas relativamente à administração de sabugueiro (58). No entanto, em outra monografia indica a existência de interações medicamentosas com ferro, magnésio, antidiabéticos, morfina, fenobarbital. É de especial cuidado a sua administração a pessoas diabéticas (53).

A segurança durante a gravidez e lactação não foi estabelecida. Na ausência de suficientes dados, o uso durante a gravidez e lactação não é recomendado. Não há dados de fertilidade disponíveis (77).

Esta planta medicinal foi comprovada experimentalmente para tratamento da febre. Os constituintes ativos inibem a biossíntese das citocinas inflamatórias IL-1a, IL-1b e o TNF- α em células mononucleares periféricas humanas *in vitro*. Várias experiências *in vitro* e *in vivo* demonstraram os efeitos antivirais dos extratos de sabugueiro, contra o vírus influenza (59).

Um estudo tinha como objetivo determinar a atividade antimicrobiana potencial de um extrato líquido padronizado de sabugueiro (Rubini, BerryPharma AG) contra várias bactérias e vírus humanos patogénicos conhecidos por causar infeções do trato respiratório superior. A atividade antimicrobiana do extrato de sabugueiro foi determinada por experiências de crescimento bacteriano em culturas líquidas utilizando o extrato nas concentrações de 5%, 10%, 15% e 20%. Os efeitos inibitórios foram determinados em placas de ágar. Além disso, o potencial inibitório do extrato na propagação do vírus influenza A patogénico humano do tipo H5N1 isolado de um paciente e de uma estirpe do vírus influenza B foi investigado usando ensaios de MTT, que são usados para medir a atividade metabólica celular indicando a viabilidade celular, proliferação e citotoxicidade. Foi demonstrado que um extrato líquido padronizado de sabugueiro possui atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas de *Streptococcus pyogenes* e estreptococos dos grupos C e G, e contra a bactéria Gram-negativa *Branhamella catarrhalis* em culturas líquidas. O extrato líquido também apresenta um efeito inibitório na propagação de vírus influenza patogénicos humanos (80).

Os componentes ativos encontrados nos frutos do sabugueiro conferem-lhes propriedades antivirais, antibacterianas e antidiabéticas, potencial antitumoral, propriedades antioxidantes, antidepressivas e de reforço imunológico, além de certos impactos na obesidade e disfunções metabólicas. Os polifenóis e as lectinas conferem aos frutos do sabugueiro a capacidade de inibir os coronavírus, um tema de grande interesse atualmente. Outros estudos apresentados afirmam que os flavonóides do sabugueiro são capazes de impedir a entrada do vírus nas células hospedeiras, prevenindo a patogénese da gripe. Além disso, a aglutinação de flavonóides de *Sambucus nigra* interrompe a infeção por influenza ao inibir competitivamente o vírus e subsequentemente a endocitose. Assim, os frutos de *Sambucus nigra* parecem prevenir a infeção por influenza ao inibir competitivamente o vírus influenza que se liga às células hospedeiras para iniciar sua patogénese. Estudos também indicaram que a sua eficácia contra infeções também pode ser devido à estimulação imunológica. Outros estudos provaram que o extrato de sabugueiro pode afetar o sistema imunológico, aumentando a produção de citocinas pelos monócitos. Os polifenóis e as lectinas conferem ao sabugueiro a capacidade de inibir os coronavírus, um tema de grande interesse na atualidade. Além de flavonóides, ácidos fenólicos e aglutinina do sabugueiro (SNA), os frutos de *Sambucus nigra* contêm polissacarídeos pépticos, que também parecem desempenhar um papel no sistema imunológico humano (81).

4.6. Tomilho

Tomilho, arçã, tomilho-vulgar, nome científico *Thymus vulgaris* L. pertence à família das Lamiáceas, Labiatae. *T.vulgaris* é um subarbusto, nativo da Europa meridional e cultivado em todo o mundo. *T.zygis* é espontâneo no centro de Portugal continental enquanto o *T.vulgaris*, em Portugal só existe em cultura (53,82). A parte utilizada da planta são as partes aéreas floridas e óleo essencial (82).

Da planta extrai-se um óleo essencial (1 a 2,5%) com predomínio de fenóis (timol e carvacrol) e menores quantidades de geraniol, terpineol, linalol e monoterpenos não oxigenados; flavonóides derivados do apigenol e luteolol; ácidos fenólicos (cafeico, rosmarínico); taninos (10%); saponósidos triterpénicos de geninas dos ácidos ursólico e oleonólico (82).

Óleo de tomilho é o nome comum do óleo essencial das plantas *Thymus vulgaris L.* ou *Thymus zygis L.* O óleo essencial possui ação antiespasmódica, brônquica, expetorante e antisséptica. As conclusões do HMPC abrangem apenas o óleo de tomilho obtido por destilação a vapor a partir de partes frescas da superfície em flor de qualquer uma das espécies ou de uma mistura de ambas. Os produtos à base de plantas que contêm esta preparação de óleo de tomilho estão geralmente disponíveis em formas líquidas para serem tomados por via oral e em formas líquidas ou semissólidas para serem aplicados na pele ou usados como aditivo de banho. O HMPC concluiu que, com base na sua utilização de longa data, esta preparação de óleo de tomilho pode ser utilizada em líquidos a tomar por via oral para o tratamento da tosse forte (produtora de catarro) associada a constipações e como aplicação na pele ou como aditivo de banho para o alívio dos sintomas de tosse e constipações (83,84).

A indicação terapêutica segundo a EMA é a sua utilização em caso de tosse produtiva associada à constipação (83,84). A comissão E aprova o seu uso nos sintomas de bronquite e tosse convulsa, catarros da parte superior do aparelho respiratório (82).

Segundo as monografias da OMS, o extrato de tomilho tem sido usado por via oral para tratar dispepsia e outras doenças gastrointestinais; tosse devido a resfriados, bronquite e tosse convulsa; e laringite e amigdalite (como gargarejo). Aplicações tópicas de extrato de tomilho têm sido utilizadas no tratamento de feridas leves, constipação, patologia na cavidade oral, e como agente antibacteriano na higiene bucal. Apresenta atividades espasmolíticas e antitússicas, atividades expectorantes e secretomotoras, atividades antifúngicas e antibacterianas (85).

Estão descritas reações de hipersensibilidade à substância ativa e irritação na pele. No uso como aditivo de banho, os banhos quentes completos são contra-indicados em casos de grandes lesões na pele e feridas abertas, doenças agudas de pele, febre alta, infeções graves, distúrbios circulatórios graves e insuficiência cardíaca. No caso de preparação para uso oral líquido a utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não é recomendada devido à falta de dados adequados. No caso de preparações líquidas ou semi-sólidas para uso cutâneo ou aditivo no banho: a utilização em crianças com menos de 3 anos de idade não é recomendada porque deve procurar aconselhamento médico e devido à falta de dados adequados. Em casos de hipertensão, o banho completo deve ser utilizado com cautela. No caso de uso cutâneo: o

óleo de tomilho não deve ser aplicado no rosto, principalmente na região nasal de bebés e crianças menores de 2 anos, devido ao risco de laringoespasma (83,84).

Se os sintomas persistirem por mais de uma semana ou piorarem durante o tratamento, ou se os pacientes apresentarem febre, dificuldade em respirar ou catarro amarelo ou verde sugestivo de infeção, um médico ou profissional de saúde qualificado deve ser consultado. Quando ocorre dispneia, febre ou expectoração purulenta, um médico ou profissional de saúde qualificado deve ser consultado (83,84).

Deve ser utilizado com precaução em casos de enterocolite, insuficiência cardíaca congestiva e na gravidez. Está contra-indicado em pessoas com alergia à família Labiatae (53).

Estão conhecidos alguns efeitos adversos na sua utilização, que envolvem náuseas, vómitos, cefaleias, tonturas, convulsões, paragem cardíaca ou respiratório quando administrados internamente, dermatite de contacto quando administrado topicamente (53).

O óleo essencial de tomilho não deve ser recomendado por via interna durante a gravidez, amamentação, crianças idade inferior a seis anos ou doentes com perturbações intestinais ou com doenças neurológicas. O óleo essencial pode originar reações alérgicas, sobretudo em crianças e internamente, em doses elevadas, convulsões (82).

De igual forma não aplicar topicamente a crianças com idade inferior a seis anos ou pessoas com alergias respiratórias ou com hipersensibilidade conhecida a este ou outro óleo essencial (fazer teste de tolerância) (82).

Segundo o ESCOP, não existem interações medicamentosas relativamente à administração de tomilho (53)(58).

Num estudo comparativo *in vitro*, foi analisada a citotoxicidade do ambroxol, bromexina e N-acetilcisteína, bem como dos extratos de tomilho e pelargónio, em células de rim canino Madin Darby (MDCK) e HeLa Ohio. O efeito antiviral destes produtos de venda livre foi comparado analisando a inibição dependente da dose: (i) do efeito citopático induzido pelo rinovírus A2 e B14 em células HeLa Ohio e (ii) do efeito citopático induzido pelo vírus influenza A/HongKon/68 (subtipo H3N2) e A/Jena/8178/09 (subtipo pandemia H1N1) em células MDCK em concentrações não tóxicas. O extrato de tomilho e pelargónio inibiu o efeito citopático induzido pelo vírus influenza nas células MDCK. O extrato de tomilho foi bem tolerado tanto nas células

HeLa quanto nas células MDCK. Foi inativo contra rinovírus, mas reduziu o efeito citopático induzido pelo vírus influenza A em diluições citotóxicas (0,03–0,33% v/v) de maneira dose-dependente. Os resultados sugerem que a inibição da replicação do vírus influenza pelo extrato de tomilho e pelargônio pode contribuir para os efeitos benéficos desses extratos vegetais nos sintomas de infecções respiratórias agudas (86).

Um estudo teve como objetivo examinar o efeito dos extratos de *Thymus vulgaris* (*T.vulgaris*) na forma planctónica e nas estruturas do biofilme de seis bactérias patogénicas: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*. De acordo com o teste de difusão em disco (CIM e CBM), foi confirmada a capacidade dos extratos de *T.vulgaris* em inibir bactérias na forma planctónica. Ao lidar com estruturas de biofilme, o efeito inibitório dos extratos foi diretamente correlacionado à sua concentração. A análise de difusão em disco mostrou que os extratos de *T.vulgaris* apresentaram alta capacidade de inibir o crescimento de *P. aeruginosa* e *S. aureus*. No entanto, estes extratos tiveram baixa eficiência de inibição em *E. coli* e *B. cereus* e não mostraram efeito inibitório em outros patógenos bacterianos clínicos testados (87).

Num ensaio clínico randomizado foi analisado o efeito terapêutico do óleo essencial de tomilho em pacientes com COVID-19. Primeiramente foi elaborado um questionário sobre os sintomas dos pacientes. Em seguida, 83 pacientes com COVID-19 foram selecionados aleatoriamente e divididos em grupos controlo e que receberam o óleo essencial de tomilho preparado. O questionário foi preenchido e enfatizado o consumo de 5mL do xarope ou óleo essencial três vezes ao dia. Finalmente, uma semana após a primeira visita, o questionário foi novamente preenchido para determinar os efeitos do tomilho nos sintomas mencionados. Os resultados uma semana após a ingestão do tomilho mostraram que febre ($P<0,027$), tontura ($P<0,003$), tosse, dispneia, dor muscular, dor de cabeça, anorexia, fraqueza e letargia, fadiga e dor na parede torácica foram significativamente reduzidos ($P<0,001$). A planta do tomilho, demonstrou possuir propriedade antioxidante e capaz de fortalecer o sistema imunológico ao induzir o efeito antiviral, podendo assim reduzir os sintomas do coronavírus; portanto, pode ser associada na redução dos sintomas de COVID-19 (88).

5. Papel do farmacêutico no tratamento da Gripe e Constipação

Os farmacêuticos desempenham um papel importante na promoção da saúde respiratória e bem-estar e apoio ao autocuidado, particularmente na área das ITRS comuns e autolimitadas, que são causas frequentes de consulta nos cuidados de saúde primários (15).

Com base na relação de confiança que mantêm com os pacientes e o público nas suas comunidades, os farmacêuticos estão bem posicionados para educar os pacientes sobre ITRS, incentivar métodos de manutenção de higiene respiratória adequada, avaliar os sintomas dos pacientes, sugerir opções apropriadas de tratamento farmacológico e não-farmacológico (15).

O farmacêutico deve informar e aconselhar o utente sobre o uso correto, efetivo e seguro dos medicamentos e produtos de saúde de modo a maximizar o resultado terapêutico. A informação ao utente deve respeitar a sua capacidade de decisão, prevenir a doença e maximizar os resultados do tratamento médico. A linguagem específica deve ser adaptada ao nível sociocultural do doente, a informação deve ser simples, clara e compreensível, recorrendo, se necessário, a frases orientadas para a ação. O conteúdo da informação deve ser equilibrado, referindo-se tanto aos benefícios como aos riscos dos medicamentos (89).

No ato de indicação farmacêutica é importante que o farmacêutico estabeleça uma adequada comunicação com o utente para que possa recolher informação sobre: a queixa, sintoma ou motivo de consulta ao farmacêutico; episódios semelhantes no passado e tratamentos respetivos; duração do problema de saúde, queixas ou sintomas; existência de outros sinais ou sintomas associados ao problema de saúde que motivou a consulta do utente ao farmacêutico; outros problemas de saúde manifestados pelo utente; medicamentos que o utente toma; preferências de tratamento ou de terapêutica; expectativas face ao tratamento ou terapêutica. A seleção dependerá da situação fisiológica ou fisiopatológica do utente, tendo em conta também alergias medicamentosas, problemas de saúde já diagnosticados, medicação habitual, gravidez e amamentação (8).

A seleção de um medicamento ou produto de saúde requer que o farmacêutico possua formação atualizada sobre indicação farmacêutica (8). No caso aqui abordado, relativamente ao uso de produtos à base de plantas.

Na indicação de um MNSRM ou MNSRM-EF, o farmacêutico deverá ter em conta a seleção do princípio ativo, a dose, a forma farmacêutica, a frequência de administração e a duração do tratamento. As medidas não farmacológicas, por si só ou acompanhando um tratamento farmacológico, são fundamentais para ajudar a resolver a maioria das afeções menores (8).

Os farmacêuticos desempenham um papel importante na orientação de comportamentos de autocuidado em pacientes e no público em geral. A pandemia da COVID-19 acentuou o papel crucial que desempenham nas rotinas de autocuidado dos utentes (15).

As vacinas constituem a melhor defesa contra as infeções respiratórias. As vacinas contra a COVID-19 e contra a gripe podem ser administradas em conjunto e apresentam uma elevada proteção na redução de doença grave, hospitalização ou morte, contribuindo também para a redução da infeção e da transmissão do vírus (35).

Uma das funções do farmacêutico é a administração de vacina, tornando-se importante as campanhas de vacinação, em que o farmacêutico é um contacto direto que pode esclarecer o doente, nas suas dúvidas. Então torna-se importante esclarecer que em Portugal só se dispõe de vacinas inativadas fracionadas, que não contêm o vírus vivo ou partículas virais inteiras. Assim, é impossível a vacina contra a gripe provocar esta doença; explicar as possíveis reações adversas sistémicas tais como cefaleias, sudação, mialgia, artralguas, calafrios, mal-estar, febre e fadiga. Explicar que após a vacinação, pode contrair infeção pela estirpe do Influenza quando a imunidade estimulada pela vacina ainda se está a desenvolver, pois o período de incubação do Influenza é de 24 a 72 horas e a vacina leva entre 7 e 14 dias a conferir proteção; durante este período, há o risco de o vacinado contrair infeção pelo Influenza. Para além disso lembrar que a eficácia da vacinação não é de 100%, pelo que é possível um vacinado contrair gripe (mas jamais como consequência da vacina) (34).

O vacinómetro® é um estudo que monitoriza a vacinação contra a gripe durante a época gripal através de questionários realizados a uma amostra populacional definida para determinados grupos, estabelecidos de acordo com as recomendações da Direção Geral de Saúde. Os dados do relatório do vacinómetro® 2022/2023 revelam que, à semelhança do ano 2022, Portugal ultrapassou a meta de 75% de taxa de vacinação contra a gripe proposta pela

OMS. Segundo este estudo, cerca de 83,2% (margem de erro de $\pm 3,2\%$ para um IC de 95%) das pessoas com 65 ou mais anos de idade terá sido vacinada (90).

Na tentativa de criar mais conhecimento, todas as pessoas que podem providenciar a vacinação devem fazê-lo de forma que os utentes possam perceber o porquê e para quê que lhes é administrada anualmente uma vacina (91).

De mencionar que no presente ano, saiu a portaria n.º264/2023, de 17 de agosto, que estabelece o modelo de funcionamento da Campanha de Vacinação Sazonal do Outono-Inverno 2023-2024 contra a gripe e contra a COVID-19 em farmácias comunitárias, conferindo ao farmacêutico a administração de ambas as vacinas para a gripe e COVID-19 (92).

Os produtos que têm na sua composição plantas podem ser constituídos por uma planta, um conjunto de plantas, minerais e /ou vitaminas. Estes produtos podem ser encontrados sob a forma de medicamentos à base de plantas, suplementos alimentares e/ou dispositivos médicos, tal como se pode verificar no quadro 1.1, anexo 1. O farmacêutico deve conhecer as plantas, os seus efeitos adversos, contra-indicações, precauções de utilização, bem como quais as situações patológicas em que é indicada a sua recomendação. Também é importante transmitir ao utente que se desenvolver alguma reação adversa medicamentosa, deve ser reportada à respetiva entidade responsável.

6. Considerações Finais

A gripe e a constipação são duas condições do trato respiratório superior, que exibem sintomas similares e são muitas vezes confundidas pelos pacientes (42).

Estas doenças não complicadas do trato respiratório superior causadas por vírus são autolimitadas, ou seja, se o sistema imunitário do utente estiver saudável, o próprio organismo consegue combater a doença. E como tal, é necessário gerir e controlar os sintomas mais proeminentes para cada caso.

Acrescenta-se com esta tese que certos sinais e sintomas inerentes a determinadas ITRS podem ser aliviados recorrendo a medicamentos, suplementos e/ou dispositivos à base de plantas. Estes têm na sua composição as plantas abordadas, outras plantas, vitaminas e minerais que atuam sinergicamente, tendo como objetivo o tratamento de um transtorno menor específico – dor, tosse, congestão, rinorreia. Existem sob a forma de xaropes, pastilhas, sprays, comprimidos, tal como são representado em alguns exemplos no anexo 1.

Existem certas situações, nas quais a utilização de medicamentos à base de plantas será apropriada, adequada e até mais segura, como é o caso de doentes polimedicados, gravidez, crianças, pessoas com doenças e comorbilidades pré-existentes (hipertensão arterial, dislipidémias, diabetes, asma, DPOC, histórico de problemas cardíacos prévios, etc.), desde que não haja interações conhecidas. Nos casos abordados, pode-se evitar o uso de medicamentos convencionais pelas suas reações adversas, risco de interações medicamentosas, alergias e incompatibilidades com princípios ativos, incompatibilidades por parte de alguns órgãos (gastrite). Um exemplo disso são as contra-indicações dos medicamentos descongestionantes. Os descongestionantes podem exacerbar doenças sensíveis à estimulação adrenérgica tais como hipertensão, hipertiroidismo, diabetes mellitus, doença cardíaca coronária, doença cardíaca isquémica, pressão intraocular elevada, glaucoma e hipertrofia prostática. Pode levar ao agravamento das condições pré-existentes (24). Outro exemplo, será no caso do tratamento da tosse, quando o farmacêutico não consegue determinar qual o tipo de tosse (tosse produtiva ou seca), procurar uma solução que pode tratar ambos os tipos de tosse, como é o caso de xaropes que existem para tratamento de ambas as tosses, compilando plantas e substâncias

demulcentes, como se pode observar no quadro 1.1. do anexo 1, que não comprometam a função respiratória.

Como descrito nas plantas abordadas, também os produtos à base de plantas têm precauções de utilização, riscos, contra-indicações e interações com outros medicamentos e por isso é tão importante o farmacêutico conhecer os medicamentos e através das questões corretas fazer o diagnóstico e aconselhamento mais apropriado ao doente.

Um estudo efetuado sobre várias plantas sugere que medicamentos à base de plantas têm margens de segurança superiores do que os medicamentos de referência e têm nível de evidência suficiente para iniciar uma discussão sobre o seu potencial uso como adjuvante no tratamento precoce de gripe comum em adultos saudáveis no contexto da COVID-19. Embora estes medicamentos à base de plantas não curem ou previnam a gripe, podem melhorar o bem-estar geral do paciente e oferecer uma oportunidade de personalizar as abordagens terapêuticas. Podem aliviar os sintomas e potencialmente melhorar o bem-estar geral dos pacientes. Requer uma avaliação cuidadosa para saber se tais terapias adjuvantes são justificadas ou não. Por outro lado, só pode ser uma terapia adequada numa fase em que a gravidade da doença seja baixa(59).

Importante também referir que as plantas abordadas são apenas alguns exemplos de entre muitas plantas com ação no tratamento de ITRS associadas à gripe e constipação. A ação das plantas difere em prol da espécie, da parte da planta utilizada, dos constituintes encontrados na planta, das condições ambientais para o seu desenvolvimento, da época de colheita, da idade da planta, da secagem e armazenamento, alterações pós colheita (luz, água, temperatura e humidade), conservação, etc.

A gripe e constipação são das doenças e/ou infeções do trato respiratório superior mais observadas pelos farmacêuticos no seu quotidiano e sobre as quais existe maior quantidade de informação, permitindo aos mesmos uma formação mais pormenorizada e atualizada para assim, exercerem a sua função de indicação farmacêutica o mais eficientemente possível. Com o aparecimento de novos vírus e de novas estirpes do mesmo vírus, o papel do farmacêutico é extremamente importante para auxiliar a sua comunidade na desmitificação de quais são os cuidados a ter, como realizar a prevenção e tratamento. Os farmacêuticos são a figura de confiança mais próxima, mais próxima até que o médico, que podem responder às dúvidas e

problemas dos doentes. Também cabe ao farmacêutico perceber quando poderá intervir e quando precisa de efetuar encaminhamento ao médico.

Em suma, pretende-se com esta monografia transmitir que os produtos à base de plantas (medicamentos, suplementos alimentares e dispositivos médicos) são uma opção a ter em consideração no aconselhamento em farmácia comunitária, e cada vez mais aparecem novos estudos e novos produtos no quotidiano da farmácia comunitária, que o farmacêutico deve conhecer e aconselhar de forma segura e confiante.

7. Referências Bibliográficas

1. Amaral, AC. Produtos de Saúde à base de plantas: contexto regulamentar em Portugal e na Europa. [master's thesis on the Internet]. Lisboa (Portugal): Faculdade de Farmácia; 2017 [cited 2023 Sep 28]. 45p. Available from: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/35966/1/MICF_Ana_Catarina_Amaral.pdf
2. INFARMED. Decreto-lei nº176/2006, de 20 de agosto – Estatuto do Medicamento [Internet] Legislação Farmacêutica Compilada; 2006 [cited 2023 May 10]. Legislação Farmacêutica Compilada - Decreto-lei nº 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do medicamento. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
3. INFARMED. Produtos-fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos [Internet] 2016 [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>
4. INFARMED. Decreto-lei nº145/2009, de 17 de Junho [Internet]. Legislação Farmacêutica Compilada; 2009 [cited 2023 Sep 28]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf
5. INFARMED. Dispositivos médicos: Classificação e fronteiras [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>
6. INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho [Internet]. Legislação Farmacêutica Compilada; 2007 [cited 2023 May 10]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
7. Santos, Henrique et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. [Internet] Conselho Nacional da Qualidade: Ordem dos farmacêuticos; 2009 [citado 2023 May 10]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
8. Santos H, Paulino E, Martins AP. Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma específica sobre indicação farmacêutica [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2018 [cited 2023 May 10]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n005_00_norma_especifica_sobre_indicacyayo_farmaceyutica_5541776765afd9c982f505.pdf
9. Quinta ARS. Afeções do Trato Respiratório Superior - O Contributo da Fitoterapia [Internet]. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2015 [cited 2023 May 10]. 30p. Available from: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/88942/1/CapaM_Ana%20Rita%20Quinta.pdf

10. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *The Lancet* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 May 12];5:718–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185637/pdf/main.pdf>
11. Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells LMP. Pharmacotherapy a pathophysiologic approach. In: *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 9th ed. McGraw-Hill; 2014. p. 1731–42.
12. Direção Geral de Saúde (DGS). Perguntas frequentes sobre a gripe sazonal [Internet]. Serviço Nacional de Saúde [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/gripe/perguntas-e-respostas.aspx>
13. (WHO) World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2023 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
14. Centers for disease control and prevention. Cold Versus Flu. [Internet]. CDC; [Updated 2022 Sep 29; cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/coldflu.htm>
15. Internacional Pharmaceutical Federation (FIP), Jun Ni Ho. Cold, flu and sinusitis: managing symptoms and supporting self-care. *A Handbook for pharmacists*. [Internet] The Hague: FIP; 2021. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.fip.org/file/5089>
16. Centers for disease control and prevention (CDC). Understanding Flu Viruses [Internet]. CDC [Updated 2022 Dec 2; cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/index.htm>
17. Centers for disease control and prevention (CDC). How Flu Viruses Can Change: “Drift” and “Shift” [Internet]. CDC [Updated 2022 Dec 12; cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
18. Morgado da Silva P, Broad-spectrum antiviral peptides against respiratory viruses. [Master’s thesis] Lisboa (Portugal): Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Departamento de Química e Bioquímica; 2016 [cited 2023 May 15] Available from: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/24665/1/ulfc118678_tm_Patr%C3%ADcia_Silva.pdf
19. Direção Geral de Saúde (DGS). Norma nº 007/2022 de 02/09/2022 - Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono/Inverno 2022-2023 [Internet]. DGS; 2022 Set 2 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072022-de-02092022-pdf.aspx>
20. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento (RCM) - Influvac Tetra [Internet]. 2022 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

21. Centers for disease control and prevention (CDC) What You Should Know About Flu Antiviral Drugs [Internet]. CDC [Updated 2022 Dec 15; cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/treatment/whatyoushould.htm>
22. Schellack N. Overview and management of Colds and Flu. *S Afr Pharm J* [Internet] 2014 [cited 2023 May 11] 81(6):19-26 Available from: https://www.researchgate.net/publication/270512079_Overview_and_management_of_Colds_and_Flu
23. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Common colds: Overview. [Internet] National Library of Medicine (NIH) [Updated 2006 Oct 8; cited 2023 May 15] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279543/>
24. Scolaro KL. Disorders related to colds and allergy. In: Krinsky DL, Berardi RR, Ferreri SP, Hume AL, Newton GD, Rollins CJ, et al., editors. *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. 17th ed. American Pharmacists Association; 2012. p. 179–203.
25. Frei C, Frei B. Upper respiratory tract infections. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. McGraw Hill Education; 2014. p. 1717–29.
26. Short S, Bashir H, Marshall P, Miller N, Olmschenk D, Prigge K, Solyntjes L. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults* [Internet]. ICSI [Updated 2017 Sep; cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Resplllness.pdf>
27. INFARMED. *Prontuário Terapêutico online* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 13]. Available from: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
28. INFARMED. *Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia: Loratadina* [Internet] [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Loratadina+-+Protocolo+de+Dispensa/4a2af0c0-012a-4136-8074-3cb2e8941436>
29. ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma initiative), Nikolai Khaltsev. *A rinite alérgica e o seu impacto na asma – Guia de bolso para médicos e enfermeiros* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 11]. Available from: https://www.spaic.pt/download_publicacoes.php?file=33
30. Centers for disease control and prevention (CDC). *Symptoms of COVID-19* [Internet]. CDC 2022 [Updated 2022 Oct 26; cited 2023 Sep 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
31. Food and Drug Administration (FDA) *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First COVID-19 Test Available without a Prescription That Also Detects Flu and RSV* [Internet] FDA. 2022 May 16 [cited 2023 Sep 24]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-covid-19-test-available-without-prescription-also>

32. INFARMED. Lista de testes rápidos COVID-19 [Internet]. SNS 2023 Feb 01 [cited 2023 Sep 24]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao/informacao/publicacoes?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4053401&_101_type=document&inheritRedirect=false
33. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Medscape [Updated 2020 Sep 11; cited 2023 May 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>
34. Plácido GM, Guerreiro MP. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2015 [cited 2023 May 16]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacc3188654.pdf
35. Direção Geral de Saúde (DGS). Prevenção de infeções respiratórias [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/guia/prevencao-de-infecoes-respiratorias/>
36. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, Durand M, De Gabory L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 May 13];132(5):281–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344138/>
37. Grupo das Boas Práticas de Farmácia. Indicação farmacêutica no uso racional dos medicamentos não sujeitos a receita médica - protocolo da febre. [Internet] Ordem dos Farmacêuticos. 2006 Feb [cited 2023 May 11]; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/e_indicacao_farmaceutica_no_uso.._63975445cb5ead220b31.pdf
38. Lynn S. Bickley, Peter G. Szilagyi. BATE's Guide to physical examination to history-taking. 12th ed. Editora Guanabara Koogan Ltda; 2018.
39. Wilkinson JJ. Headache. In: Krinsky DL, et al., editors. Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-care. 17th ed. American Pharmacists Association; 2012. p. 67–84.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sore throat (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline. [Internet] Inglaterra, 2018 Jan 26 [cited 2023 May 13]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng84
41. INFARMED. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. [Internet] 2006 [cited 2023 May 13]; Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1594079/Anexo+formulario/a995d754-90dd-4474-9203-eb396a0737a0>

42. Nathan A. Managing symptoms in the pharmacy [Internet] Londres (Reino Unido): Pharmaceutical Press; 2008 [cited 2023 May 12]. p. 131–53. Available from: <http://repo.upertis.ac.id/1820/1/FASTtrack-Managing%20Symptoms%20in%20the%20Pharmacy.pdf>
43. Brayfield A. Cough supressants, expectorants, mucolytics and nasal decongestants. In: Martindale: the complete drug reference. 38th ed. Pharmaceutical Press; 2014. p. 1651–80.
44. Brayfield A. Antihistamines. In: Martindale: The complete drug reference. 38th ed. Pharmaceutical Press; 2014. p. 610–43.
45. Símon A. Ficha técnica do Centro de Informação do Medicamento - A Tosse [Internet]. Revista da Ordem dos farmacêuticos 106. 2013 Mar [cited 2023 Jun 18]; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft106_a_tossepdf_5266326445b042ec1499be.pdf
46. Tietze KJ. Cough. In: Krinsky DL, et al., editors. Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-care. 17th ed. American Pharmacists Association; 2012. p. 204–15.
47. Direção-Geral de Saúde (DGS). Norma nº 044/2011 - Abordagem Imagiológica da Pessoa com Tosse Médicos do Sistema Nacional da Saúde. [Internet] SNS; 2011 [cited 2023 May 10]; Available from: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Abordagem-Imagiologica-da-Pessoa-com-Tosse.pdf>
48. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cough (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline. [Internet] Inglaterra, 2019 Feb 7 [cited 2023 May 13]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng120
49. Cunha AP, Silva AP da, Roque OR. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. 4th ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2012.
50. Cunha AP, Teixeira F, Silva AP da, Roque OR. Plantas medicinais e medicamentos à base de plantas. In: Plantas na terapêutica - farmacologia e ensaios clínicos. 2nd ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2010. p. 15–40.
51. Brinckmann J. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 24]. p. 69–70. Available from: <https://www.herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/65/table-of-contents/article2786/>
52. EMA (European Medicines Agency). Herbal medicinal products [Internet]. [cited 2023 Sep 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>
53. Spiteri M. Herbal monographs including herbal medicinal products and food supplements. [Internet] Departamento de Farmácia, Universidade de Malta; 2011 [cited 2023 Sep 3]; Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/237681409.pdf>

54. EMA/HMPC. European Union herbal monograph on *Althaea officinalis* L., radix [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-althaea-officinalis-l-radix_en.pdf
55. Cunha AP, Da Silva AP, Roque OR. Alteia. In: Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia. 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2012. p. 108–9.
56. (WHO) World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants [Internet]. 2002 [cited 2023 Sep 24]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
57. ESCOP. ESCOP MONOGRAPHS (online series): *Althaeae radix* (Marshmallow Root) [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://escop.com/escop-products/>
58. ESCOP. Table of herb-drug interactions based on the monographs of ESCOP [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://escop.com/interactions/>
59. Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, Estrada O, Fonseca-Bazzo YM, Jamal CM, et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2023 Sep 10];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7542597/>
60. Haghgoo R, Mehran M, Afshari E, Farajian Zadeh H, Ahmadvand M. Antibacterial Effects of Different Concentrations of *Althaea officinalis* Root Extract versus 0.2% Chlorhexidine and Penicillin on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* (In vitro). 2017 [cited 2023 Sep 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558251/pdf/JISPCD-7-180.pdf>
61. Gautam SS, Kumar S, Chauhan R. Antimicrobial efficacy of *Althaea officinalis* Linn. seed extracts and essential oil against respiratory tract pathogens. *J Appl Pharm Sci* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 13];5(09):115–9. Available from: https://japsonline.com/admin/php/uploads/1634_pdf.pdf
62. Fink C, Schmidt M, Kraft K. Marshmallow Root Extract for the Treatment of Irritative Cough: Two Surveys on Users View on Effectiveness and Tolerability. *Complement Med Res* [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2023 Sep 13];25(5):299–305. Available from: https://www.researchgate.net/publication/326744240_Marshmallow_Root_Extract_for_the_Treatment_of_Irritative_Cough_Two_Surveys_on_Users_View_on_Effectiveness_and_Tolerability
63. Cunha AP, Da Silva AP, Roque OR. Eucalipto. In: Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia. 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2012. p. 318–20.
64. EMA/HMPC. Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., folium F [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 16]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-eucalyptus-globulus-labill-folium_en.pdf

65. Fito I, Stadnytska N. Standardization of Eucalyptus globulus leaves and Cetraria islandica slan. EUREKA: Health Sciences [Internet]. 2021 Feb 16 [cited 2023 Sep 17];(2):56–63. Available from: <https://journal.eu-jr.eu/health/article/view/1659>
66. Mieres-Castro D, Ahmar S, Shabbir R, Mora-Poblete F. Antiviral Activities of Eucalyptus Essential Oils: Their Effectiveness as Therapeutic Targets against Human Viruses. Pharmaceuticals (Basel) [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 17];14(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959612/>
67. Bey-Ould Si Said Z, Haddadi-Guemghar H, Boulekbache-Makhlouf L, Rigou P, Remini H, Adjaoud A, et al. [Internet] Vol. 89, Industrial Crops and Products. Elsevier; 2016 [cited 2023 Sep 17]. p. 167–75 Essential oils composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrodistilled extract of Eucalyptus globulus fruits. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669016303351>
68. EMA/HMPC. Community herbal monograph on Grindelia robusta Nutt., Grindelia squarrosa (Pursh) Dunal, Grindelia humilis Hook. et Arn., Grindelia camporum Greene, herba [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-grindelia-robusta-nutt-grindelia-squarrosa-pursh-dunal-grindelia_en.pdf
69. Cunha AP, Da Silva AP, Roque OR. Grindélia. In: Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia. 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2012. p. 436–7.
70. ESCOP. ESCOP MONOGRAPHS (online series): Grindeliae herba (Grindelia) [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://escop.com/escop-products/>
71. Gierlikowska B, Gierlikowski W, Bekier K, Skalicka-Woźniak K, Czerwińska ME, Kiss AK. Inula helenium and Grindelia squarrosa as a source of compounds with anti-inflammatory activity in human neutrophils and cultured human respiratory epithelium. J Ethnopharmacol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Sep 17];249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31644941/>
72. Gierlikowska B, Filipek A, Gierlikowski W, Kania D, Stefańska J, Demkow U, et al. Grindelia squarrosa Extract and Grindelic Acid Modulate Pro-inflammatory Functions of Respiratory Epithelium and Human Macrophages. Front Pharmacol [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2023 Sep 17];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536899/>
73. EMA. European Union herbal monograph on Cetraria islandica (L.) Acharius s.l., thallus [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cetraria-islandica-l-acharius-sl-thallus-first-version_en.pdf

74. Cunha AP, Da Silva AP, Roque OR. Líquen-da-Islândia. In: Plantas e Produtos vegetais em Fitoterapia. 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2012. p. 436–7.
75. (WHO) World Health Organization. WHO monographs selected medicinal plants [Internet]. Vol. 4. 2009 [cited 2023 Sep 24]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42052/9789241547055_eng.pdf?isAllowed=y&sequence=4
76. Soloveva MI, Kuzmina SS. View of Antioxidant and antimicrobial activity of extracts of *Cetraria islandica* (L.) Ach. and *Cladonia arbuscula* (Wallr.) Flot. *Acta Biologica Sibirica* [Internet] 2023 [cited 2023 Sep 17]; 9:139-146 Available from: <http://journal.asu.ru/biol/article/view/12693/10550>
77. EMA/HMPC. European Union herbal monograph on *Sambucus nigra* L., flos [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-sambucus-nigra-l-flos-revision-1_en.pdf
78. Cunha AP, Da Silva AP, Roque OR. Sabugueiro. In: Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia. 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2012. p. 582–3.
79. ESCOP. ESCOP MONOGRAPHS (online series): Sambuci flos (Elder flower) [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://escop.com/escop-products/>
80. Krawitz C, Mraheil MA, Stein M, Imirzalioglu C, Domann E, Pleschka S, et al. Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2011 Feb 25 [cited 2023 Sep 17];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21352539/>
81. Mocanu ML, Amariei S. Elderberries—A Source of Bioactive Compounds with Antiviral Action. *Plants* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 17];11(6). Available from: </pmc/articles/PMC8948669/>
82. Cunha AP, Da Silva AP, Roque OR. Tomilho. In: Plantas e Produtos vegetais em Fitoterapia. 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2012. p. 628–9.
83. EMA. Thyme Oil (*Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., aetheroleum) [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/thyme-oil-summary-public_en.pdf
84. EMA/HMPC. Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba-primula-veris-l-primula_en.pdf
85. (WHO) World Health Organization. WHO monographs selected medicinal plants [Internet]. Vol. 1. 1999 [cited 2023 Sep 24]. Available from:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42052/9241545178.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

86. Walther C, Döring K, Schmidtke M. Comparative in vitro analysis of inhibition of rhinovirus and influenza virus replication by mucoactive secretolytic agents and plant extracts. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 16];20(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7757078/pdf/12906_2020_Article_3173.pdf
87. Mohsenipour Z, Hassanshahian M. The inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extracts on the planktonic form and biofilm structures of six human pathogenic bacteria. *AJP* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 17];5(4):309–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587606/pdf/AJP-5-309.pdf>
88. Sardari S, Mobaien A, Ghassemifard L, Kamali K, Khavasi N. Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with covid19: A randomized clinical trial. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 17];29(133):83–91. Available from: https://www.researchgate.net/publication/348430450_Therapeutic_Effect_of_Thyme_Thymus_Vulgaris_Essential_Oil_on_Patients_with_COVID19_A_Randomized_Clinical_Trial
89. Santos H. Norma específica sobre o uso responsável do medicamento [Internet]. 2018 [cited 2023 May 10]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n009_00_normas_especificas_sobre_o_uso_responsavel_do_medicamento_20306560945afd9cdbf10f3.pdf
90. Sociedade Portuguesa de Pneumologia - SPP. VACINÓMETRO® - dados finais da época gripal de 2022/2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/vacinometro-dados-finais-da-epoca-gripal-de-2022-2023-revelam-que-832-dos-portugueses-com-65-ou-mais-anos-de-idade-terao-sido-vacinados>
91. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Flu vaccination: increasing uptake NICE guideline. [Internet] Inglaterra; 2018 [cited 2023 May 12]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng103
92. Diário da República. Portaria n.º 264/2023, de 17 de agosto [Internet]. 2023 Aug 11 [cited 2023 Sep 17]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/264-2023-219991259>
93. ABOCA. Fichas informativas: ABOCA [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.aboca.com/pt-pt/empresa/natural-garantido/produzimos/os-nossos-produtos/>
94. Ampliphar. Fichas informativas: Ampliphar - Supracare [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://ampliphar.com/>

95. APOTECA NATURA- Fichas informativas: APOTECA NATURA [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.apotecanatura.pt/produtos/>
96. Aquilea. Fichas informativas: Aquilea [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.aquilea.pt/catalogo/vias-respiratorias/>
97. GSK. Ficha informativa: Panatosse Natura Xarope e pastilhas [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.panadol.com/pt-pt/produtos/gripe-constipacao/panatosse-cough-syrup.html>
98. Medinfar. Ficha informativa: Bequisan [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.medinfar.pt/pt/produtos/saude-familiar/bequisan>
99. Perrigo. Ficha informativa: Bronchodual [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://bronchodual.pt/bronchodual/#hp-bronchodual>
100. Sanofi. Ficha informativa: Bisolnatural [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.bisolvon.pt/bisolnatural-2-em-1>
101. Sanofi. Ficha informativa: Bisolduo [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.bisolvon.pt/bisolduo>
102. Tilman. Ficha informativa: Thymotabs, Plantil, Thymosirop, Eucalyplus, Eucalygum. [cited 2023 Aug 27]; Available from: <https://tilmanportugal.com.pt/inverno-4/>
103. Tilman. Ficha informativa: Imunofytol [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://tilmanportugal.com.pt/alergias-respiratorias/>
104. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM ben-u-ron 500 mg comprimidos [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
105. INFARMED. Resumo das características do medicamento - RCM: Brufen 200 mg comprimidos revestidos por película [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
106. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Aspirina 500mg comprimidos [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
107. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Voltaren 25mg cápsulas moles [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
108. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Momendol 200mg comprimidos revestidos por película [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

109. INFARMED. Protocolo de dispensa de MNSRM - loratadina [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Loratadina+-+Protocolo+de+Dispensa/4a2af0c0-012a-4136-8074-3cb2e8941436>
110. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Seractil 200mg comprimidos revestidos por película [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
111. INFARMED. INFOMED: Base de dados de medicamentos de uso humano [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
112. EMA. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Aerius 5mg comprimidos revestidos por película [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aerius-epar-product-information_pt.pdf
113. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Claritine 10mg comprimidos [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
114. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM Zyrtec 10mg comprimidos revestidos por película [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
115. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Telfast 120mg comprimido revestido por película [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
116. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Allergodil 1mg/ml solução para pulverização nasal [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
117. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Fenolip 20mg/ml solução para inalação por nebulização [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
118. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: vibrocil anti-alergias 50mcg/dose suspensão para pulverização nasal [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
119. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Neo-Sinefrina Alergo, 50mcg/dose, suspensão para pulverização nasal [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml#>
120. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Cetix Spray Nasal 64mcg/dose suspensão para pulverização nasal [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

121. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Bisoltussin Tosse Seca 2mg/ml, solução oral [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
122. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Levotuss 6mg/ml xarope [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
123. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Oxolamina 10mg/ml xarope [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
124. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Benylin 2,8 mg/ml + 0,4 mg/ml Xarope [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
125. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Bisolvon Linctus Adulto 1,6 mg/ml Xarope [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
126. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Mucosolvan 6 mg/ml Xarope [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
127. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Fluimucil 600 mg Comprimidos efervescentes [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
128. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Fluimucil 2%, 20 mg/ml solução oral [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
129. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Pulmiben 2% / Pulmiben 5% xarope [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
130. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - RCM: Milid cápsulas/ Milid comprimidos dispersíveis [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Anexo 1 – Pesquisa de produtos à base de plantas

Quadro 1.1 – Produtos à base de plantas: Medicamentos, suplementos alimentares e dispositivos (neste quadro estão apresentadas apenas algumas marcas de produtos à base de plantas)

	Marca/ Produto	Indicações	Constituintes	Observações
ABOCA(93)	Grintuss® xarope adulto	Grintuss modula a tosse sem a suprimir, respeitando assim o seu importante papel de defesa das vias respiratórias superiores	Mel; Complexo molecular de Resinas, Polissacáridos e Flavonóides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso (Poliresin®)	<u>Dispositivo médico</u> Idade superior a 12 anos Isento de glúten
	Grintuss® xarope pediátrico	Confere proteção da mucosa, acalma a irritação, hidrata e favorece a eliminação do muco através de mecanismos de ação:	Mel; Complexo molecular de Resinas, Polissacáridos e Flavonóides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso (Poliresin®)	<u>Dispositivo médico</u> Idade superior a 1 ano Isento de glúten
	Grintuss® Adulto comprimidos chupar	- Efeito barreira: forma uma película protetora que adere à mucosa e protege-a do contacto com os agentes irritantes;	Mel; Complexo molecular de Resinas, Polissacáridos e Flavonóides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso (Poliresin)	<u>Dispositivo médico</u> A partir dos 12 anos de idade
	Grintuss® tisana	- Ação muco-reguladora: promove a hidratação do muco e favorece a sua eliminação; - Ação lubrificante: reduz a fricção a nível da faringe, que provoca a tosse.	Hortelã-pimenta (<i>Mentha piperita</i>) folhas e O.E. Alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) raiz Grindélia (<i>Grindelia robusta</i>) florescências Tanchagem (<i>Plantago lanceolata</i>) folhas Anis estrelado (<i>Illicium verum</i>) frutos Tomilho vulgar (<i>Thymus vulgaris</i>) florescências Perpétua-das-Areias (<i>Helichrysum italicum</i> var. HyperCreso) florescências Eucalipto (<i>Eucalyptus globulus</i>) óleo essencial	<u>Suplemento alimentar</u>

ABOCA(93)	Golamir®	Golamir 2Act, atua contra a dor, o ardor e a dificuldade de deglutição, protegendo a mucosa dos fatores que causam a irritação. O ActiFilm DOL, composto por taninos, resinas, polissacarídeos e flavonoides, forma uma película com efeito barreira, com dupla ação: proteção da superfície da mucosa e normaliza a mucosa. Os óleos essenciais de Eucalipto e Hortelã proporcionam um efeito refrescante.	ActiFilm DOL, complexo molecular vegetal caracterizado por: taninos, flavonóides, resinas e polissacarídeos. Óleos essenciais de Eucalipto e Hortelã-pimenta.	<u>Dispositivo médico</u> Apropriado para adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade.
	Golamir® spray sem álcool	resinas, polissacarídeos e flavonoides, forma uma película com efeito barreira, com dupla ação: proteção da superfície da mucosa e normaliza a mucosa. Os óleos essenciais de Eucalipto e Hortelã proporcionam um efeito refrescante.	ActiFilm DOL, complexo vegetal composto por: fração tanínica e flavonóica de Agrimónia, fração polissacarídica do gel das folhas de Aloé vera e fração resinóide de Mirra.	<u>Dispositivo médico</u> 4 nebulizações até 4 vezes por dia crianças (de 1 a 6 anos); 4 nebulizações até 8 vezes por dia em idade superior 6 anos, na cavidade orofaríngea.
	Propol® pastilhas	Propol2 EMF é um extrato multifração, obtido pela extração e fracionamento, que seleciona as 2 frações nobres da Própolis: Flavonoides (Pinocebrina e Galangina) e CAPE (éster feniletílico do ácido cafeico, característico da Própolis	Açúcar de cana, inulina de raiz de Chicória (<i>Cichorium intybus</i>), sumo de Laranja liofilizado (9%), Goma de Acácia, Mel liofilizado (3%), extrato de flores de Tília liofilizado (<i>Tilia platyphillos</i>), aroma natural de Laranja com outros aromas naturais (1,5%), extrato liofilizado multifracionado de Própolis (Propol2 EMF), óleo essencial de Limão (<i>Citrus limonum</i> 0,1%).	<u>Suplemento alimentar</u>
	Immunomix® defesa do nariz	Forma uma camada mucoadesiva que contribui para a proteção da mucosa contra agentes externos, e preserva a integridade da barreira epitelial das cavidades nasais.	Fração tanínica (de Agrimónia), Fração polissacarídica (de Malva e Equinácia), Fração resinóide (de Grindélia), Glicerina vegetal, Água, Extrato de sumo de Maçã, Sumo concentrado de Limão, Aromas de Limão e Eucalipto, Goma xantana.	<u>Dispositivo médico</u> Idade superior a 2 anos

ABOCA(93)	Immunomix® defesa da boca	Exerce uma ação barreira que protege a mucosa oral contra agentes externos potencialmente nocivos, como vírus e bactérias. Favorece, a preservação da integridade da barreira epitelial desempenhando uma função emoliente, hidratante e calmante. Também pode ser útil em caso de irritação da cavidade oral devida, à exposição a fatores agressivos e irritantes.	Fração tanínica (de Agrimónia), Fração polissacarídica (de Malva e Equinácia), Fração resinóide (de Grindélia), Glicerina vegetal, Água, Extrato de sumo de Maçã, Sumo concentrado de Limão, Aromas de Limão e Eucalipto, Goma xantana	<u>Dispositivo médico</u> Idade superior a 2 anos
	Immunomix® plus cápsulas	Contribui para suportar o sistema imunitário graças ao extrato liofilizado multifração de Equinácia (Echina2-LMF), ao sumo liofilizado de Sabugueiro e ao concentrado total de Unha-de-gato	Equinácia pálida (<i>Echinacea pallida</i>) raiz pó, Unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i>) casca pó, Gelatina, Equinácia pálida (<i>Echinacea pallida</i>) raiz extrato liofilizado multifração (Echina2-LMF), Sabugueiro (<i>Sambucus nigra</i>) frutos sumo liofilizado, Goma Arábica, Unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i>) casca extrato liofilizado.	<u>Suplemento alimentar</u>
	Immunomix® plus xarope	Contribui para suportar o sistema imunitário graças ao extrato liofilizado multifração de Equinácia (Echina2-LMF) e ao sumo concentrado de Sabugueiro. Mucilagens do extrato liofilizado de Malva.	Açúcar de Cana, Mel, Água, Sabugueiro (<i>Sambucus nigra</i>) frutos sumo concentrado, Limão aroma natural, Malva (<i>Malva sylvestris</i>) folhas extrato liofilizado, aroma natural, Equinácia pálida (<i>Echinacea pallida</i>) raiz extrato liofilizado multifração (Echina2-LMF).	<u>Suplemento alimentar</u> Idade superior a 2 anos

Ampliphar(94)	Supracare®	<p>Alívio suave dos sintomas típicos da constipação, como a tosse irritativa seca, dor de garganta e a rouquidão.</p> <p>O seu efeito é devido ao alto teor de mucilagens, que apresentam propriedades adesivas, atuando sobre as mucosas, criando uma película protetora com efeito barreira, que evita o contacto com agentes irritantes. Também apresenta efeito lubrificante e hidratante sobre as mucosas e o muco, atenuando a inflamação.</p>	<p>Musgo-da-Islândia (<i>Cetraria islandicus</i>) Sulfato de zinco</p>	<p><u>Dispositivo médico</u></p> <p>Isento de sacarose, álcool, glúten, lactose.</p> <p>Indicado para idade superior a 1 ano.</p>
APOTECA NATURA(95)	<p>Cuidado da garganta® Comprimidos Oro-dispersíveis</p> <p>Cuidado da garganta® spray</p>	<p>Cuidado da garganta é um coadjuvante específico, com ação protetora dos estados irritativos da garganta, aliviando assim sintomas como secura, ardor, dor e dificuldade de deglutição.</p>	<p>Resfenol-P complexo ativo natural composto por: fração polifenólica e polissacarídica de Sálvia e fração resinóide de Mirra.</p>	<p><u>Dispositivo médico</u></p> <p>Indicado a partir dos 6 anos de idade.</p>
	<p>Cuidado da tosse® xarope</p>	<p>Indicado para o tratamento da tosse seca e produtiva, causada por vírus, bactérias e alergénios ou pelo contacto com agentes externos irritantes (como smog, fumo e pó). Graças ao seu mecanismo de ação o produto é indicado nos casos de tosse associada a dor de garganta.</p>	<p>PolyTRF®, complexo vegetal composto por polissacáridos, taninos, flavonoides e resinas de Tanchagem, Agrimónia e Mirra; Mel. Outros componentes: Açúcar de cana; Água; Limão sumo concentrado; Goma arábica; Óleo essencial de Eucalipto, de Pinheiro-anão, de Murta e de Hortelã-</p>	<p><u>Dispositivo médico</u></p> <p>Idade superior a 12 anos</p>

			pimenta; Aroma natural; Goma xantana	
APOTECA NATURA(95)	Defesas do organismo® saquetas	Favorece as defesas naturais do organismo graças à presença de Equinácia e Astrágalo, não só durante o período de inverno, mas em todos os casos em que estas se encontrem enfraquecidas. O gel das folhas desidratado de Aloé vera ajuda a suportar o sistema imunitário. Completam o produto o sumo de Acerola e a Geleia Real liofilizada.	Açúcar de Cana; Inulina derivada da raiz de Chicória (<i>Cichorium intybus</i>); Acerola (<i>Malpighia puniceifolia</i>) frutos sumo liofilizado; Astrágalo (<i>Astragalus membranaceus</i>) raiz extrato liofilizado; Aroma natural; Mel liofilizado; Equinácia pálida (<i>Echinacea pallida</i>), raiz extrato liofilizado; Geleia Real liofilizada; Aloé vera (Aloe vera) gel das folhas desidratado; Aroma natural de limão com outros aromas naturais; Limão óleo essencial.	<u>Suplemento alimentar</u> Idade superior 6 anos
	Sabugueirovit® Xarope concentrado	Em caso de necessidade ao despertar dos primeiros desconfortos típicos do período de inverno. Com Sabugueiro para o suporte do sistema imunitário e Acerola	Açúcar de cana, Sabugueiro (<i>Sambucus nigra</i>) frutos sumo concentrado 3,8 g [titulado em antocianósidos totais expressos como cloreto de cianidina-3-glucósido 1,4% 53 mg], Água, Limão aroma natural, Acerola (<i>Malpighia glabra</i>) frutos extrato seco (concentrado de Acerola, Maltodextrina de Mandioca, Açúcar de cana, Cloreto de sódio) 295 mg.	<u>Suplemento alimentar</u> Idade superior a 3 anos
Aquilea(96)	Aquilea® Garganta Comprimidos orodispersíveis	Tratamento de afeções orofaríngeas tais como a dor de garganta e a faringite, entre outras.	Contém Fitoial, um complexo molecular à base de Grindélia, Sálvia e ácido hialurónico que acalma a dor de garganta graças à formação de uma película protetora mucoaderente. Esta película forma uma barreira que protege a garganta e a mucosa orofaríngea dos agentes	Não recomendado a crianças com idade inferior a 3 anos. Não recomendado na gravidez e amamentação.

			externos. Também contém própolis e óleos essenciais de cravinho e laranja.	
	Aquilea® Tosse Forte Xarope	Xarope para o tratamento da tosse seca, tosse irritante, tosse alérgica ou da tosse com expectoração.	Extrato de Líquen de Islândia, Glicerol vegetal, Extrato de Plantago, Extrato de Alteia, Extrato de Hera, Mel, Sorbitol, Água, Goma Xantana, aromas naturais, ácido cítrico, sorbato de potássio.	Recomendado a partir dos 6 anos. Não recomendado na gravidez e amamentação Sem glúten, sem lactose.
GSK(97)	Panatosse®	Em combinação, formam uma barreira sobre a mucosa do trato respiratório superior, protegendo a mucosa irritada, enquanto ajuda a aliviar a tosse	Complexo Polifractin M.A.: fração polissacarídica de Plantago, Alteia e fração polifenólica de Agrimónia; tituladas em polissacáridos (peso molecular > 20.000 Dalton) ≥ 15%. Mel	<u>Dispositivo médico</u> Sem conservantes Sem corantes Sem glúten e, por isso, adequada para celíacos Adequada para idade superior 1 ano.
	Panatosse pastilhas®	Auxilia a suavizar a tosse e a garganta irritada	Camomila Salva Tomilho Alteia Hortelã-pimenta Vitamina C	<u>Suplemento alimentar</u> Idade superior a 5 anos
Medinfar(98)	Bequisan®	Para a garganta irritada. Facilita a respiração e produz um efeito calmante na garganta, faringe e cordas vocais.	Eucaliptol Gema de pinheiro Raiz de alteia	<u>Suplemento alimentar</u> Isento de açúcar Idade superior a 3 anos

Perrigo Portugal, Lda(99)	Bronchodual® Solução oral	Acalmar e suavizar os reflexos da tosse seca e promover a expectoração do muco viscoso na tosse associada à constipação.	Extrato seco de tomilho; Extrato líquido de raiz de alteia.	<u>Medicamento tradicional à base de plantas</u> Isento de lactose e álcool Apartir dos 4anos Não recomendado na gravidez ou amamentação
	Bronchodual® Nex pastilhas	Promover a expectoração do muco viscoso e alívio na tosse produtiva associada à constipação, alívio da tosse seca e para alívio da garganta irritada	Extrato seco de tomilho; Extrato líquido de raiz de alteia.	<u>Medicamento tradicional à base de plantas</u> Apartir dos 6anos Não recomendado na gravidez ou amamentação
	Bronchodual infantil®	Alívio da tosse associada à constipação (tosse seca e tosse com expectoração).	Mel Extrato de raiz de alteia	<u>Dispositivo médico</u> Isento de glúten, lactose, corantes artificiais. Apartir de 1 ano Não recomendado na gravidez ou amamentação
	Bronchodual alívio rápido®	Alívio da tosse associada à constipação (tosse seca ou com expectoração).		<u>Dispositivo médico</u> Isento de glúten, lactose, corantes artificiais, álcool e organismos geneticamente modificados A partir de 12 anos Não recomendado na gravidez ou amamentação.

	Bronchodual <i>Night and Day</i> Solução Oral	Alívio de sintomas associados à constipação (arrepios, irritação oral e faríngea, tosse)	Extracto seco de rais de alteia (<i>Althaea officinalis</i> L.); Extracto seco de flor de tilia (<i>Tilia cordata</i> Miller, <i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>Tilia x vulgaris</i> Heyne ou o extrato de flor das suas misturas); Extracto seco de folha de plantago (<i>Plantago lanceolata</i> L.)	<u>Medicamento tradicional à base de plantas</u> Isento de glúten, lactose, corantes artificiais e organismos geneticamente modificados. Idade > 6 anos Não recomendado na gravidez ou amamentação
Sanofi(100,101)	Bisolnatural 2em1® Bisolnatural® 2em1 sem açúcar	Alivia a vontade de tossir, ajuda a combater a tosse produtiva, alivia a irritação da garganta, liberta o muco. Exerce uma ação mecânica sobre a mucosa, através da criação de uma película que protege a mucosa do contato com agentes irritativos externos, combinada com uma ação lubrificante das vias respiratórias, que facilita a expulsão do muco	Mel Tanchagem Tomilho	<u>Dispositivo médico</u> Isento de glúten, lactose ou álcool. Indicado idade superior a 1 ano.
	Bisolduo®	Acalma o impulso de tosse e suaviza a garganta irritada, criando uma película de proteção contra outros irritantes e hidratando a mucosa inflamada.	Musgo da Islândia 80mg e Alúmen 5mg.	<u>Dispositivo médico</u> Isento de glúten e lactose Isento de açúcar Idade > 6 anos Não recomendado durante a gravidez e amamentação.

Tilman (102,103)	Imunofytol® (103)	Sistema imunitário Efeito antiviral	180mg de Sumo de expressão seco das partes aéreas frescas de Equinácea Purpúrea	Recomendado: Gravidez (apartir dos 4 meses gestação) Amamentação A partir dos 6 anos
	Thymotabs® (102)	Dor de garganta.	Tomilho extrato fluído concentrado a 15% Vitamina C Eucalipto Xilitol	Recomendado: Gravidez Amamentação Apartir dos 4 anos
	Plantil® (102)	Indicado para qualquer tipo de Tosse	Tanchagem Alçaçuz Zinco	Isento de açúcar Recomendado: Gravidez (apartir dos 4 meses gestação) Amamentação Apartir dos 3 anos
	Thymosirop® (102)	Tosse Produtiva	Tomilho, extrato fluído concentrado a 15 %	Recomendado: Gravidez (apartir dos 4 meses gestação) Amamentação Apartir dos 3 anos
	Eucalyplus® (102)	Spray nasal	Eucalipto (óleo essencial) Murta (óleo essencial) Camomila (óleo essencial)	Recomendado: Amamentação
	Eucalygum® (102)	Pastilhas para afonia	Eucalipto (óleo essencial) Anis (óleo essencial) Mentol (óleo essencial)	Recomendado: Gravidez Amamentação Apartir dos 6 anos

Anexo 2 – Tratamento Farmacológico na Gripe e Constipação

No anexo 2 estão apresentadas algumas substâncias ativas e respetivas marcas referentes ao tratamento farmacológico na gripe e constipação.

Quadro 2.1. Tratamento Farmacológico - MNSRM e MNSRM-EF para febre, mialgias e cefaleia

Princípio ativo	Nome comercial (exemplos)	Indicações	Posologia
Paracetamol (104)	Ben-u-ron® (500mg)	Febre Cefaleias ligeiras e moderadas Dores traumáticas, musculares e articulares, de intensidade ligeira a moderada Sintomatologia associada a estados gripais e constipações	Indicado em idade superior ou igual a 12anos e peso superior a 40kg. Até 50kg (12-15anos) – 1 comprimido, até 4 comprimidos por dia. Acima de 50kg (acima de 16 anos) – 1 a 2 comprimidos, até 6 comprimidos por dia. A administração pode ser repetida em intervalos de 6 a 8 horas. A dose máxima diária (DMD) de paracetamol não deve exceder 3 g/dia.
Anti-inflamatórios não esteróides			
Ibuprofeno(105)	Brufen® (200mg) Brufen® (400mg) (MNSRM-EF) Spidifen® (400mg) (MNSRM-EF)	Febre (inferior a três dias) Dores de intensidade ligeira a moderada Sintomatologia associada a estados gripais e constipações	Adultos e adolescentes com mais de 12 anos. A dose inicial é de 200 mg ou 400 mg de ibuprofeno. Podem ser tomadas doses de 1 ou 2 comprimidos equivalentes (de 200 mg a 400 mg de ibuprofeno), até 3 vezes por dia com um intervalo de 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 1200mg de ibuprofeno. Na população pediátrica: A dose diária de ibuprofeno é de 20-30 mg/kg de peso corporal em doses divididas.

<p>Ácido acetilsalicílico (106)</p>	<p>Aspirina® (500mg)</p> <p>Outros: Aspirina® (1000mg) (MNSRM-EF) Aspegic® (1000mg) (MNSRM-EF)</p>	<p>Dores de intensidade ligeira a moderada Estados febris (com duração inferior a três dias) associados a constipações ou gripes.</p>	<p>1-2 comprimidos em cada administração. A DMD não deve exceder 8 comprimidos (4g/dia), com um intervalo de 4 - 8 horas. Crianças a partir de 12 anos: 1 comprimido em cada administração. Se necessário pode repetir-se a administração até 3 vezes por dia. O ácido acetilsalicílico não deve ser tomado por mais de 3 dias sem a consulta do médico.</p>
<p>Diclofenac (107)</p>	<p>Voltaren® (25mg)</p>	<p>Alívio de episódios de dor aguda. Alívio sintomático de gripes e constipações, incluindo dores de cabeça e corporais, e dores de garganta. Antipirético</p>	<p>Adultos e crianças com idade superior a 14 anos: 1 cápsula mole cada 4 a 6 horas, conforme necessário. A dose máxima diária é de 75 mg. Deverá ser utilizado durante curtos períodos, até 5 dias para alívio da dor e até 3 dias como antipirético.</p>
<p>Naproxeno (108)</p>	<p>Momendol®(200mg)</p> <p>Outros: Ilgesin® (200mg) Reuxen® (250mg)</p>	<p>Tratamento sintomático a curto prazo de dores ligeiras a moderadas tais como dos músculos e articulações, cefaleias, dentes e dores menstruais. Também pode ser útil no alívio da febre.</p>	<p>Idade superior a 16 anos: 1 comprimido revestido por película cada 8-12 horas. Não exceder 3 comprimidos/dia. Não tomar por mais de 7 dias para o tratamento sintomático da dor e por mais de 3 dias para os estados febris.</p>
<p>Dexcetoprofeno (109)</p>	<p>Kettesse® (25mg) (MNSRM-EF)</p>	<p>Tratamento sintomático da dor de intensidade leve a moderada, como dor músculo-esquelética, dismenorreia, odontalgia.</p>	<p>Idade superior a 18 anos. De acordo com a natureza e intensidade da dor, a dose recomendada é, em geral, 25 mg a cada 8 horas. A dose total diária não deve exceder 75 mg por dia. Deve ser ingerido pelo menos 30 minutos antes das refeições.</p>

Dexibuprofeno (110)	Seractil® (200mg) (MNSRM-EF)	Tratamento sintomático de curta duração da dor aguda ligeira a moderada e da inflamação em adultos, tal como: dor músculo-esquelética, dor dentária, dor menstrual, - cefaleia, dor durante a constipação e a gripe.	Idade superior a 18 anos A dose recomendada é de até 600 mg de dexibuprofeno por dia, dividida em até três tomas únicas de 200 mg. O intervalo entre doses deve ser de pelo menos 6 horas. Se as condições não melhorarem dentro de 4 dias (3 dias se houver febre), o doente é aconselhado a consultar um médico.
Associações de antipiréticos e anti-inflamatórios: (109)			
Ibuprofeno (200mg) + Paracetamol (500mg) (MNSRM-EF)	Brufenon® Trifeduo® Duodix®	Para o alívio temporário de dores ligeiras a moderadas associadas a enxaquecas, cefaleias, lombalgias, dores menstruais, dores de dentes, dores reumáticas e musculares, sintomas de constipação e gripe, dores de garganta e febre.	Idade igual ou superior a 18 anos. 1 a 2 comprimidos, a cada 6 horas, conforme necessário. Duração máxima do tratamento: até 3 dias. Dose Máxima Diária: 6 comprimidos (equivalente a 3000 mg de paracetamol e 1200 mg de ibuprofeno)
Ibuprofeno (150mg) + Paracetamol (500mg) (MNSRM-EF)	Dolostop Duo®	Tratamento sintomático a curto prazo da dor ligeira a moderada.	Idade igual ou superior a 18 anos. 1 a 2 comprimidos, a cada 6 horas, conforme necessário. Duração máxima do tratamento: até 3 dias
Ibuprofeno (400mg) + Cafeína (100mg) (MNSRM-EF)	Aspegic® Ibuprofeno+cafeína	Tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada, como odontalgia ou cefaleia.	Idade igual ou superior a 18 anos. 1 comprimido em toma única. Mas esta pode ser repetida após 6-8 horas, a cada 6 horas. Duração máxima do tratamento: até 3 dias

Quadro 2.2. Tratamento Farmacológico - MNSRM e MNSRM-EF para rinite e congestão nasal (109,111)

MNSRM	Nome comercial (exemplos)	Indicações	Posologia
Anti-histamínicos de 1ª geração: Bromofeniramina Clorfenamina Difenidramina Clemastina Feniramina Tripolidina	Medicamentos compostos por associações de princípios ativos, apresentados no Quadro 2.4.	Espirros Rinorreia	Não são tão utilizados devido aos seus efeitos sedativos.
Anti-histamínicos de 2ª geração			
Desloratadina (5mg) (MNSRM-EF)	Aerius® (112,113)	Rinite alérgica Urticária	1 comprimido uma vez por dia, com ou sem alimentos Idade superior a 12 anos
Loratadina (10mg) (MNSRM-EF)	Claritine®	Rinite alérgica Urticária crónica idiopática	1 comprimido uma vez por dia. Adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos e peso corporal superior a 30Kg.
Cetirizina (10mg)	Zyrtec® (114) Cetix®	Sintomas nasais e oculares da rinite alérgica sazonal e perene. Sintomas de urticária crónica idiopática.	1 comprimido uma vez por dia. Adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos
Fexofenadina (120mg)	Telfast® 120 (115)	Rinite alérgica sazonal	120 mg uma vez por dia, antes da refeição Idade superior a 12 anos
Anti-histamínicos tópicos			
Azelastina	Allergodil® (116)	Tratamento sintomático da rinite: alérgica sazonal (incluindo a sintomatologia da febre dos fenos) alérgica perene	Uma aplicação em cada narina duas vezes ao dia. Idade superior a 6 anos. Pode ser utilizado enquanto persistirem os sintomas. Está indicado para uso prolongado.

Cromoglicato dissódico	Fenolip® (117)	Rinite alérgica esporádica, rinite alérgica sazonal (febre fenos)	1 nebulização em cada narina, 4 vezes ao dia. Idade superior a 4 anos. Não provoca um alívio sintomático imediato e deve ser utilizado mesmo após o desaparecimento dos sintomas, em situações de exposição ao alérgeno.
Descongestionantes Orais: Fenilefrina Pseudoefedrina	Actifed®/Dinaxil® Sinutab II® Medicamentos antigripais representados no quadro 2.6. (109)		Início de ação: até 30 minutos Duração da ação: 3-6h (dependendo da dose e formulação)
Descongestionantes tópicos: Nafazolina Tramazolina Oximetazolina Xilometazolina Efedrina Fenilefrina	Fenilefrina: Neo-Sinefrina® Oximetazolina: Nasorhinatiol® Xilometazolina: Vibrocil Actilong®	Situações em que se verifica congestão nasal: coriza, rinites, sinusites.	Posologia de acordo com a substância ativa. Início de ação: 2-5 minutos Duração da ação: o efeito dura até 6h (até 4h com fenilefrina; até 10h com xilometazolina) Duração do uso: Depende do princípio ativo
Associações de medicamentos tópicos para sintomas nasais	Vibrocil (0,25 mg de maleato de dimetindeno + 2,5 mg de fenilefrina)	Sintomas como congestão nasal e rinorreia	
	Nasitrim Duoeffect /Vibrocil Actilong Duo (0,5 mg de cloridrato de xilometazolina + 0,6 mg de brometo de ipratrópio)	Congestão nasal e rinorreia	

	<p>Nasex Duo/ Septanazal/ Vibrocil Actilong Protect (1,0 mg de cloridrato de xilometazolina + 50,0 mg de dexpanthenol)</p> <p>Septanazal para crianças (0,5 mg de cloridrato de xilometazolina + 50 mg de dexpanthenol)</p>	<p>Redução do inchaço da mucosa nasal na rinite e estimulação da cicatrização da mucosa nasal, para o tratamento da rinorreia vasomotora e da obstrução nasal após cirurgia ao nariz. Redução do inchaço da mucosa nasal na rinite associada à inflamação aguda dos seios paranasais(rinossinusite).</p>	
Corticosteróides tópicos:			
<p>Triamcinolona (55mcg/dose)</p> <p>(MNSRM-EF)</p>	<p>Telfast® spray (109)</p>	<p>Tratamento da rinite alérgica sazonal</p>	<p>Idade igual ou superior a 18 anos. Dose inicial recomendada: duas pulverizações em cada narina, uma vez por dia. Dose de manutenção: quando atingir o controlo dos sintomas a dose será de uma pulverização em cada narina, uma vez por dia.</p>
<p>Fluticasona</p>	<p>Vibrocil® alergias (50mcg/dose suspensão para pulverização nasal) (118)</p>	<p>Tratamento sintomático da rinite alérgica devido a febre dos fenos ou a outros alergénios transportados pelo ar (tais como ácaros, esporos de mofo ou pêlos de animais)</p>	<p>Idade superior a 18 anos. A dose recomendada é duas aplicações em cada narina, uma vez por dia, de preferência de manhã. No caso de sintomas graves poderá ser necessário fazer duas aplicações em cada narina, duas vezes por dia, mas apenas por períodos curtos.</p>

			A dose máxima diária não deverá exceder quatro aplicações em cada narina
Beclometasona	Neo-Sinefrina Alergo® (119)	Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene e sazonal	Idade superior a 18 anos. Duas aplicações em cada narina, duas vezes por dia ou, se preferir, uma aplicação em cada narina, três a quatro vezes por dia. Aplicações. Não deverá ser utilizado por um período superior a 3 meses sem aconselhamento médico
Budesonida (MNSRM-EF)	Cetix® (64mcg/dose suspensão para pulverização nasal) (120) Pulmicort® nasal aqua (32 mcg ou 64mcg/dose suspensão para pulverização nasal)	Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal	Idade superior a 18 anos. A dose recomendada é uma aplicação (64 mcg) em cada narina, uma vez por dia, de preferência de manhã, ou em casos mais graves, duas vezes por dia, de manhã e à noite. o efeito completo da budesonida só é obtido após alguns dias de tratamento. Poderá demorar até 2 semanas.

Quadro 2.3. Tratamento Farmacológico - MNSRM e MNSRM-EF para o tratamento da tosse

MNSRM	Nome comercial (exemplos)	Indicações	Posologia
Antitússicos:			
Dextrometorfano	Bisoltussin Tosse Seca® (2ml/ml) solução oral (121)	Tosse irritativa e seca	<p>Idade superior a 12 anos: 5 a 10ml de 4/4h ou 15ml 6-8horas. DMD: 60ml</p> <p>Crianças dos 6-12anos: 2,5 a 5ml de 4/4h. DMD: 30ml</p> <p>Em caso de automedicação, a administração deverá limitar-se a 3 a 5 dias.</p> <p>A duração do tratamento não deverá ser superior a 2-3 semanas.</p>
Levodropropizina	Levotuss® (6mg/ml) xarope (122)	Tratamento sintomático da tosse	<p>Adultos: 10 ml três vezes ao dia, em intervalos nunca inferiores a 6 horas.</p> <p>Crianças:</p> <p>Entre os 10-20kg, 3 ml de xarope três vezes ao dia.</p> <p>Entre os 20-30kg, 5 ml de xarope três vezes ao dia.</p> <p>O tratamento poderá ser prolongado até desaparecimento da tosse, no entanto, não deverá exceder os 14 dias de tratamento.</p>
Oxolamina	Oxolamina® (10mg/ml, xarope) (123)	Alívio sintomático da tosse seca, incómoda e persistente.	<p>Adultos: 10 ml, 4/4h</p> <p>Crianças:</p> <p>Idade de 4 meses a 2 anos: 7,5mg/Kg/dia ou 2,5 ml, 3 vezes ao dia.</p> <p>Idade de 2 a 10 anos: 7,5mg/Kg/dia ou 5 ml, 3 vezes ao dia.</p> <p>Nas crianças a duração do tratamento não deverá exceder os 5 dias.</p>

Antihistamínicos:			
Difenidramina	Benylin® (2,8mg/ml difenadramina + 0,4mg/ml levomentol) (124)	Alívio dos sintomas da congestão nasal associados a rinite alérgica ou a infeções respiratórias altas. Tratamento da tosse.	Idade superior a 12 anos: 5- 10ml de 4 em 4 horas. DMD: 60 ml. Idade entre 6-12 anos: 5 ml de 4 em 4 horas. DMD: 30 ml. Pode causar sonolência pronunciada
Expectorantes:			
Guaifenesina	Vicks xarope expectorante Mel®	Tosse Produtiva	Não comercializado em Portugal.
Mucolíticos:			
Bromexina	Bisolvon Linctus Adulto® (1,6mg/ml xarope (125) Outros: Bissolvon Linctus criança (0,8mg/ml xarope) Lisomucin 2mg/ml gotas orais, solução	Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica.	Crianças 6-12 anos: 2,5 ml, 3 vezes ao dia Adultos e crianças com mais de 12 anos: 5 ml, 3 vezes ao dia O xarope é isento de açúcar e por isso adequado para diabéticos. Doentes devem ser informados de um aumento esperado no fluxo das secreções.
Ambroxol	Mucossolvan® 6ml/ml xarope (126) Outros: Benflux Forte® xarope, Broncoliber® xarope	Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica.	Adultos e crianças com mais de 12 anos: 10 ml, 2 vezes por dia. Crianças dos 6 aos 12 anos: 5 ml, 2-3 vezes por dia Crianças dos 2 aos 5 anos: 2,5 ml, 3 vezes por dia O tratamento não deverá ser excedido por mais de 5-7 dias sem consultar o médico assistente.

Acetilcisteína	Fluimucil® 600mg comprimidos efervescentes (127)	Adjuvante mucolítico na terapêutica de problemas respiratórios associados a hipersecreção de muco viscoso e espesso.	Adultos e crianças com idade superior a 12 anos: 1 comprimido efervescente por dia, de preferência à noite.
	Fluimucil 2%, 20 mg/ml solução oral (128)		Adultos e crianças com idade superior a 12 anos: 10ml, 3 vezes por dia. Crianças dos 2 aos 6 anos de idade: 5 ml, 2 ou 3 vezes por dia. DMD: 300 mg/dia. Crianças dos 6 aos 12 anos de idade: 5 ml, 3 vezes por dia. DMD: 300 a 400 mg/dia. (5ml=100mg) É contraindicado em crianças com idade inferior a 2 anos.
Carbocisteína (129)	Pulmiben 2%® (20mg carbocisteína)	Está indicado no tratamento de todas as afeções agudas e crónicas das vias respiratórias, caracterizadas por um excesso de produção de secreções, ou pela existência de secreções patológicas de viscosidade elevada.	Pulmiben 2%: Crianças até 5 anos: 5 ml antes da refeição, 2 vezes por dia. Crianças com idade superior a 5 anos: 5 ml, 3 vezes por dia, antes da refeição. Tratamento mínimo de 15 dias.
	Pulmiben 5%® (50mg carbocisteína)		Pulmiben 5%: Adultos: 15 ml, 3 vezes por dia. Tratamento mínimo 15 dias.
Erdosteína	Milid (300mg) Cápsulas ou comprimidos dispersíveis (130)	Indicado no tratamento de infeções respiratórias agudas e exacerbações de DPOC na presença de hipersecreção.	Adultos: 1 cápsula/ comprimido 2-3 vezes por dia. O tratamento não deve exceder os 10 dias.

Quadro 2.4. Tratamento Farmacológico - MNSRM e MNSRM-EF para gripe e constipação que associam mais do que uma substância ativa (propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, anti-histamínicas, descongestionantes, entres outras) (109,111)

Nome comercial	Composição
Actifed® (MNSRM-EF)	Cloridrato de pseudoefedrina (60mg) + cloridrato de tripolidina (2,5mg)
Aspirina® complex (MNSRM-EF)	Ácido acetilsalicílico (500mg) + cloridrato de pseudoefedrina (30mg)
Sinutab® (MNSRM-EF)	Paracetamol 500mg + cloridrato de pseudoefedrina (30mg)
Cegrinaso® (MNSRM-EF)	Ibuprofeno (200mg) + pseudoefedrina (30mg)
Grippostad® (MNSRM-EF)	Ibuprofeno (400mg) + fenilefrina (10mg)
Cêgripe®	Paracetamol (500mg) + clorfeniramina (1mg)
Antigrippine® trieffect	Paracetamol (500mg) + cloridrato de fenilefrina (5mg)
Antigrippine® trieffect tosse	Paracetamol (500mg) + cloridrato de fenilefrina (5mg) + guaifenesina(200mg)
Ilvico®	Paracetamol (250mg) + hidrogenomaleato de bromofeniramina (3mg)
Griponal®	Paracetamol (500mg)+maleato de clorfenamina (4mg)
Tantumgrip®	Paracetamol (600mg)+ cloridrato de fenilefrina (10mg)
Bisolgripal® (MNSRM-EF)	Ibuprofeno(200mg) + cloridrato de pseudoefedrina (30mg)
Panadol® gripus	Paracetamol(500mg) + cloridrato de fenilefrina (6,1mg) + guaifenesina (100mg)
Afebryl®	Ácido acetilsalicílico(300mg) + paracetamol (200mg) + ácido ascórbico (300mg)
Paramolan C®	Paracetamol (500mg) + ácido ascórbico
Flucavex®	Paracetamol (500mg) + feniramina (25mg) + ácido ascórbico (200mg)