

Gaetano Bottaro,
Giuseppe Mazzola,
Antonino Gulino,
Filippo Di Forti

Pediatri di Famiglia,
Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP),
Sezione Provinciale di Catania

Efficacia delle pastiglie gommose contenenti *Erysimum* nel trattamento ancillare del mal di gola dei bambini

ABSTRACT

Introduzione: il mal di gola si verifica frequentemente in bambini di età compresa tra 4 e 15 anni ed è spesso associato a infiammazione della mucosa delle alte vie respiratorie. Un approccio affidabile per limitare il danno causato dall'infiammazione e, quindi, per alleviare i sintomi a essa associati, potrebbe essere la protezione della mucosa. Lo scopo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità di un dispositivo medico, formulato in pastiglia gommosa e contenente una combinazione di componenti funzionali naturali (*erisimum*, *aloe vera* e Xilogel®) in grado di esercitare un effetto barriera sulla mucosa, come trattamento complementare nei bambini con mal di gola.

Metodi: è stato condotto uno studio osservazionale, prospettico, a gruppi paralleli, *open label*, confrontando dosi multiple del dispositivo medico somministrato in associazione alla terapia farmacologica standard, rispetto alla sola terapia farmacologica. La valutazione degli outcome clinici dello studio è stata fatta in due visite: la prima di base, all'arruolamento, e l'altra dopo 3 giorni di trattamento.

Risultati: sono stati reclutati 112 bambini in età scolare con sintomi di mal di gola; di questi, 69 sono stati assegnati al gruppo che prevedeva, oltre alla terapia farmacologia standard, anche la somministrazione del prodotto in studio. Alla fine del trattamento nel gruppo che assumeva il dispositivo medico è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del punteggio di intensità del dolore alla gola (*Sore Throat Pain Intensity Score*, Punteggio di Intensità del Dolore alla Gola, STPI) e del punteggio dei sintomi di faringite (*Pharyngitis Symptom Score*, Punteggio di Sintomi di Faringite, PSS). Inoltre, il trattamento con il dispositivo medico è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo delle condizioni generali del bambino. Sono state valutate, anche efficacia e tollerabilità del prodotto in esame, riscontrate buona/molto buona nel 91 e 94%, rispettivamente, dei bambini trattati. Il questionario sulla soddisfazione dei consumatori ha rivelato che la maggior parte dei bambini che hanno assunto la pastiglia, ha dato un giudizio molto positivo per quanto riguarda il sapore e la facilità di somministrazione.

Conclusioni: il dispositivo medico utilizzato in questo studio può rappresentare una valida scelta come trattamento adiuvante in bambini con mal di gola associato alle infezioni delle alte vie respiratorie valutati con il *Facies Pain Scale - Revised* (IASP).

Parole chiave: mal di gola, bambini, *Erysimum*, *aloe vera*, Xilogel®, efficacia, tollerabilità

Questo studio clinico, denominato "Protocollo NDG2016" è stato autorizzato dal Comitato Etico "Catania 2" il 30 gennaio 2107 ed eseguito con un dispositivo medico registrato presso il Ministero della Salute, Banca dati, numero 1498142 CND: Q0399.

INTRODUZIONE

Il mal di gola (faringite o tonsillite, meglio ancora faringotonsillite) è una condizione ricorrente, spesso originata da un'infezione acuta delle alte vie respiratorie (*Upper Respiratory Tract Infection*, URTI) o da un'infiammazione della mucosa respiratoria¹. Questa condizione, che ha come agente eziologico principalmente una causa infettiva (virus e/o batteri), colpisce numerosi bambini. Circa il 15-30% delle faringotonsilliti del bambino è originato da infezioni batteriche principalmente associate allo streptococco β -emolitico di gruppo A^{2,3}. I sintomi più comuni sono mal di gola, dolore e difficoltà di deglutizione e febbre. Una diagnosi accurata da parte del Pediatra è fondamentale al fine di poter prescrivere il trattamento giusto. In particolare, se viene diagnosticata un'infezione batterica, è indicato un trattamento antibiotico, mentre le prescrizioni antibiotiche in caso di infezioni virali non sono necessarie e vanno evitate^{4,5}. In caso di mal di gola di origine non batterica, i trattamenti sono fondamentalmente palliativi e comprendono riposo, idratazione e analgesia sistemica o topica. Batteri, virus e sostanze irritanti possono causare un'infiammazione diffusa della mucosa del tratto respiratorio superiore e quindi un approccio terapeutico affidabile per limitare il danno della mucosa può essere individuato nell'ottenimento di una barriera meccanica che eserciti un effetto protettivo della mucosa stessa. Il dispositivo medico (marchio CE certificato secondo la direttiva 93/42/CEE) testato nel presente studio è una pastiglia gommosa, già commercializzata in Italia con il nome "NeoBorocillina Gola Junior pastiglie gombose" (produttore Labomar Srl su commissione di Alfasigma SpA), contenente una particolare combinazione di componenti funzionali naturali in grado di esercitare un effetto barriera sulla mucosa e di agire indirettamente come agenti antinfiammatori. In particolare, il suo costituente principale è un estratto di *Erysimum* (*Sisymbrium officinale Scop.*), una pianta erbacea tradizionalmente usata come rimedio per i disturbi delle vie respiratorie, quali laringiti, faringiti, tosse, perdita della voce e asma⁶⁻⁹. Dato il suo alto contenuto in mucillagini, si ritiene che l'*Erysimum* sia in grado di formare un film protettivo sulla mucosa orale, mentre gli altri componenti in esso contenuti sembrano

esercitare un'attività anti-infiammatoria e antimicrobica⁹. Il prodotto in studio contiene anche altri costituenti funzionali che, agendo in sinergia con l'*Erysimum*, aiutano ad alleviare i sintomi della gola irritata. In particolare, lo Xilogel[®], un polisaccaride ottenuto dal seme dell'albero di tamarindo (*Tamarindus indica*) avente proprietà idratanti e mucoadesive¹².

Alla luce delle considerazioni precedenti, si sono volute valutare l'efficacia e la tollerabilità di questo dispositivo medico, quando somministrato come terapia ausiliaria alla terapia farmacologica standard. Scopo dello studio è stato quindi quello di confrontare i risultati dell'approccio terapeutico sopra descritto rispetto al trattamento con la sola terapia farmacologica standard, per una durata di 3 giorni, in bambini con sintomi di mal di gola.

METODI

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale, prospettico, a gruppi paralleli, *open label*, confrontando dosi multiple del dispositivo medico somministrato in associazione alla terapia farmacologica standard, rispetto alla sola terapia farmacologica.

Impostazione dello studio e popolazione

Nel periodo compreso tra marzo e maggio 2017, lo studio è stato avviato presso quattro ambulatori pediatrici di assistenza primaria, facenti parte della rete nazionale italiana dei Pediatri di famiglia, con sede a Catania. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico "Catania 2" e, sia genitori sia figli, hanno firmato il consenso informato contenuto nel protocollo approvato dal Comitato Etico. I bambini arruolati avevano età compresa tra i 6 e i 12 anni e diagnosi di mal di gola a causa di URTI con esordio ≤ 4 giorni e confermati da un punteggio di intensità del dolore associato a mal di gola ≥ 4 nella scala del dolore IASP (*Faces Pain Scale - Revised*)¹³⁻¹⁵. Nei casi in cui siano state evidenziate una storia positiva di ipersensibilità o allergia ai componenti presenti nel dispositivo medico, o altre condizioni note per interferire con la conduzione dello studio, i soggetti sono stati esclusi dallo studio.

TRATTAMENTI

Dopo il consenso e le valutazioni di base, i bambini sono stati assegnati a uno dei due gruppi. I bambini del primo gruppo hanno ricevuto la terapia farmacologica standard in associazione al prodotto di studio (di seguito il prodotto dello studio è denominato "pastiglie gommose Eax", secondo i nomi dei suoi componenti: *Erysimum*, aloe vera e Xilogel®), mentre i bambini assegnati al secondo gruppo hanno ricevuto solo la terapia farmacologica standard.

Per una corretta diagnosi di faringotonsillite a ogni bambino è stato eseguito un test rapido per la ricerca dell'antigene batterico dello SBEGA (TEST STREP-A, GIMA). Nei casi di positività del test, il Pediatra ha prescritto una terapia antibiotica adeguata al trattamento dell'infezione da streptococco. A seguito della valutazione da parte del Pediatra della storia clinica del bambino, dell'esame obiettivo e della valutazione clinica dello stato basale, i pazienti assegnati al primo gruppo hanno ricevuto, insieme alla prescrizione della terapia farmacologica, un numero di pastiglie di prodotto sufficienti per un trattamento di 3 giorni a casa. Il Pediatra ha spiegato la posologia di "pastiglie gommose Eax", in linea con quanto indicato nel foglietto illustrativo del prodotto (1 pastiglia alla volta fino a un massimo di 5-6 pastiglie nelle 24 ore). I bambini assegnati al secondo gruppo hanno invece ricevuto solo la prescrizione della terapia farmacologica standard.

DATI CLINICI

I dati clinici di base sono stati raccolti, da parte del Pediatra, il primo giorno (visita 1, V1); dopo 3 giorni di trattamento i bambini sono tornati presso l'ambulatorio del Pediatra di famiglia per la valutazione della visita finale (visita 2, V2). Al basale (V1) il punteggio dell'intensità del dolore alla gola (*Sore Throat Pain Intensity Score*, STPIS) è stato auto-valutato dal bambino mediante la scala IASP (*International Association for the Study of Pain*, Associazione internazionale per lo studio del dolore). Questa scala consiste in una serie di sei volti che vanno da "nessun dolore" (punteggio = 0) a "molto dolore" (punteggio = 10) ¹³⁻¹⁵. Il Pediatra ha anche calcolato il punteggio denominato sintomi di faringite (*Pharyngitis Symptom Score*, PSS), che somma

i punteggi singoli (nessuno = 0, lieve = 1, moderato = 2, grave = 3) assegnati a ciascuno dei seguenti sintomi: dimensioni delle tonsille palatine, presenza di adenopatia latero-cervicale, febbre e tosse. Il Pediatra ha valutato le condizioni generali del bambino (*Child's General Conditions*, CGC) utilizzando una scala a 4 punti (da 0 = salute molto scarsa a 3 = condizioni di buona salute) ¹⁶.

Le stesse valutazioni sopra descritte sono state ripetute durante la seconda e ultima visita (V2), dopo un periodo di trattamento di 3 giorni. Inoltre, durante la V2 il Pediatra ha valutato anche i seguenti risultati: efficacia e tollerabilità del prodotto in studio, entrambi su una scala a 4 punti (0 = scarso, 1 = soddisfacente, 2 = buono, 3 = molto buono). Alla visita finale il Pediatra ha verificato l'insorgenza di eventi avversi durante il periodo di studio.

Infine, durante la visita finale i bambini hanno compilato un questionario rispondendo, attraverso la IASP alle seguenti domande: "Com'era il sapore delle "pastiglie gommose Eax"? (4 volti associati a: molto cattivo, cattivo, buono, molto buono); "Quanto è stato facile assumere le "pastiglie gommose Eax"? (4 volti associati a: molto difficile, difficile, facile, molto facile); "Quanto sei felice di assumere le "pastiglie gommose Eax" più volte durante il giorno?" (4 volti associati a: molto infelice, infelice, felice, molto felice).

Tutti i dati sopra descritti sono stati riportati su moduli cartacei preparati ad hoc.

ENDPOINT DELLO STUDIO

L'endpoint primario è stata la valutazione di efficacia, identificata nella variazione di STPIS dal basale (V1) alla fine del trattamento (V2).

Gli endpoint secondari comprendevano il cambiamento di PSS e CGC dal basale (V1) alla fine del trattamento (V2) e la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del dispositivo medico.

ANALISI STATISTICA

Il campione di 112 bambini è stato considerato adeguato allo scopo dello studio, cioè: osservazione e descrizione delle caratteristiche di efficacia e sicurezza del prodotto in studio nell'ambito del post-marketing

TABELLA I.

Suddivisione demografica e punteggi clinici alla visita iniziale (V1).

		Terapia standard + Eax (n = 69)	Terapia standard (n = 43)
Maschi n (%)		37 (53,62)	28 (65,12)
STPIS n (%)	4	21 (30,43)	10 (23,26)
	6	21 (30,43)	12 (27,91)
	8	23 (33,33)	17 (39,53)
	10	4 (5,80)	4 (9,30)
CGC n (%)	0	6 (8,70)	2 (4,65)
	1	35 (50,72)	23 (53,49)
	2	22 (31,88)	16 (37,21)
	3	6 (8,70)	2 (4,65)
PSS media (SD)		6,56 (1,70) ^a	7,05 (1,33)

STPIS: Punteggio di Intensità del Dolore alla Gola, determinato tramite la IASP Faces Pain Scale - Revised; CGC: Condizioni Generali del Bambino; PSS: Punteggio di Sintomi di Faringite; Eax: "Pastiglie gommose Eax".

^a n = 68.

follow-up. Non è stato pertanto eseguito alcun calcolo della dimensione del campione.

La popolazione *intention-to-treat* è stata utilizzata per l'analisi dei dati grezzi.

I confronti tra i gruppi trattati in aperto sono stati di natura descrittiva e pertanto i dati sono stati riportati in termini di medie e deviazioni standard (SD) per le variabili quantitative e in termini di frequenze assolute e percentuali per le variabili qualitative. Per rilevare differenze significative di variazioni negli endpoint di efficacia primari e secondari dal basale (V1) alla fine del trattamento (V2) tra i due gruppi di trattamenti sono stati utilizzati il test esatto di Fisher o il t-Test.

RISULTATI

Sono stati reclutati 112 bambini in età scolastica (65 maschi e 47 femmine) con sintomi di mal di gola. Sessantanove sono stati assegnati alla terapia farmacologica standard in associazione alle "pastiglie gommose Eax", 43 alla sola terapia farmacologica standard. La Tabella I mostra la suddivisione demografica dei bambini e i punteggi associati a STPIS, PSS, CGC al basale.

La terapia farmacologica standard comprendeva FANS

(farmaci antinfiammatori non steroidei), paracetamolo, antibiotici, antistaminici e glucocorticoidi, da soli o talvolta in associazione (ad es. FANS + antibiotico) in base alla prescrizione del Pediatra dopo la visita basale. Le classi di farmaci prescritti erano equilibrate tra i due gruppi.

Valutazione degli endpoint dello studio

La Tabella II e la Figura 1 riportano, rispettivamente, il valore di STPIS alla visita 2 (V2) e il confronto della variazione di STPIS dalla linea di base (V1) alla fine del trattamento (V2) tra i due gruppi.

Il gruppo che assumeva il prodotto in studio (barre blu) ha registrato un aumento statisticamente significativo ($p = 0,0125$, test esatto di Fisher) da V1 a V2 del punteggio STPIS rispetto al gruppo che assumeva solo la terapia farmacologica (barre arancioni) (Fig. 1). La Tabella III mostra il confronto tra i due gruppi relativo alla riduzione di PSS, che è risultata più alta nel gruppo che assumeva il prodotto in studio ($p = 0,0020$, t-Test). Confrontando le variazioni da V1 a V2 di ogni singolo punteggio sintomatico del PSS (ad es. dimensioni delle tonsille palatine, presenza di adenopatia latero-cervicale, febbre e tosse) è stata rilevata una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo che ha assunto il prodotto in studio per i seguenti parametri: dimensioni delle tonsille palatine e tosse. La Figura 2 mostra il confronto tra i due gruppi relativo alla variazione di CGC alla fine del trattamento rispetto alla valutazione di base: dalla figura risulta evidente che il

TABELLA II.

STPIS alla visita finale (V2).

		Terapia standard + Eax (n = 69)	Terapia standard (n = 43)
STPIS n (%)	0	63 (91,30)	18 (41,86)
	2	4 (5,80)	8 (18,60)
	4	2 (2,90)	10 (23,26)
	6	0 (0,00)	4 (9,30)
	8	0 (0,00)	3 (6,98)
	10	0 (0,00)	0 (0,00)

STPIS: Punteggio di Intensità del Dolore alla Gola, determinato tramite la IASP Faces Pain Scale - Revised; Eax: "Pastiglie gommose Eax".

TABELLA III.

Riduzione del PSS da V1 a V2.

	Terapia standard + Eax (n = 68) ^{a)}	Terapia standard (n = 42) ^{a)}
Riduzione media del PSS (SD)	-5,63 (1,50)	-4,67 (1,66)

PSS: Punteggio di Sintomi di Faringite; Eax: "Pastiglie gommose Eax".
In ogni gruppo è risultato mancante il valore di PSS relativo a 1 bambino.

trattamento con il prodotto in studio (barre blu) è associato a un miglioramento statisticamente significativo ($p = 0,0007$, Fisher's test esatto) di questo parametro. La valutazione complessiva sull'efficacia e sulla tollerabilità del prodotto in studio eseguita dal Pediatra è riportata nella Tabella IV. L'efficacia e la tollerabilità delle "pastiglie gommose Eax" sono state classificate come buona/molto buona nel 91 e 94%, rispettivamente, dei bambini che hanno assunto il prodotto dello studio.

Il questionario sulla soddisfazione dei consumatori ha rivelato che il 96% dei bambini ha valutato il sapore della pastiglia come buono/molto buono, il 94% ha dichiarato che era facile/molto facile da assumere e

il 96% era felice/molto felice di assumere il prodotto più volte al giorno. Nel corso dello studio non è stato registrato alcun evento avverso.

DISCUSSIONE

Il mal di gola ha una frequenza piuttosto elevata nella popolazione pediatrica^{17,18}. La sua incidenza è più elevata durante le stagioni autunnale e invernale ed è frequente nei bambini di età compresa tra i 4 e i 15 anni, con un'incidenza massima intorno ai 4-6 anni⁵. È un'affezione che crea intenso disagio, sia nel bambino che nei genitori, e spesso comporta prescrizioni di analgesici per diversi giorni che non sono in realtà necessarie e che possono essere associate a effetti collaterali. Naturalmente, quando il disturbo è generato dall'infezione da streptococco, necessita un trattamento antibiotico.

Alla luce di queste considerazioni, abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità del dispositivo medico oggetto di studio, quando somministrato come trattamento ausiliario alla terapia farmacologica standard in bambini con mal di gola. Lo scopo era determinare se questo

Figura 1.

Variazione dello STPIS dalla V1 alla V2. Confronto tra la percentuale di bambini che hanno mostrato variazioni dello STPIS, secondo le seguenti categorie: alta riduzione ($\Delta = -10, -8, -6, -4$); moderata o nulla riduzione ($\Delta = -2, 0, 2$); incremento ($\Delta = 4, 6, 8, 10$). Gruppo A ■ (terapia standard + Eax); Gruppo B ■ (terapia standard).

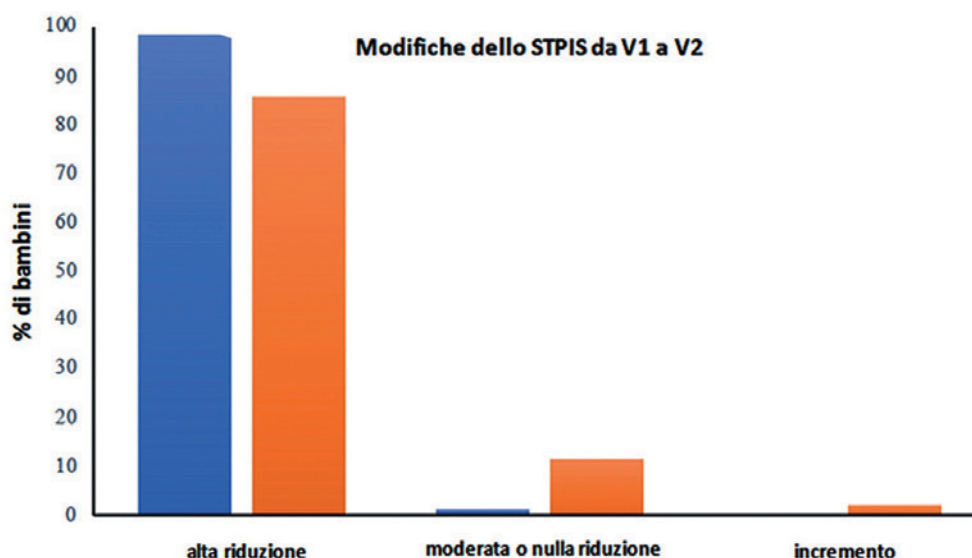
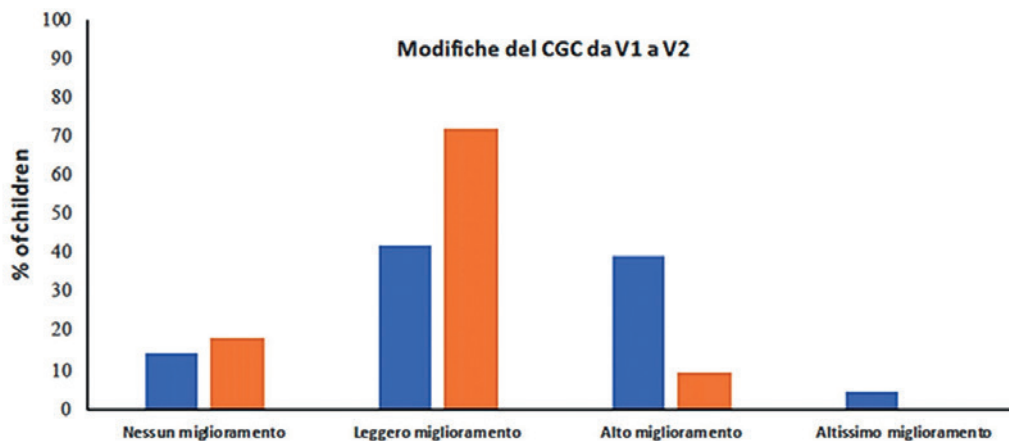


Figura 2.

Variazione del CGC dalla V1 alla V2. Confronto tra la percentuale di bambini che hanno mostrato variazioni dello STPIS, secondo le seguenti categorie: nessun miglioramento ($\Delta = 0$); leggero miglioramento ($\Delta = 1$); alto miglioramento ($\Delta = 2$); altissimo miglioramento ($\Delta = 3$). Gruppo A ■ (terapia standard + Eax); Gruppo B ■ (terapia standard).

**TABELLA IV.**

Efficacia e tollerabilità delle “pastiglie gommose Eax” valutata dal Pediatra.

	Efficacia (n = 69)	Tollerabilità (n = 69)
Scarsa n (%)	2 (2,90%)	2 (2,90%)
Soddisfacente n (%)	4 (5,80%)	2 (2,90%)
Buona n (%)	34 (49,28%)	38 (55,07%)
Molto buona n (%)	29 (42,03%)	27 (39,13%)

approccio terapeutico fosse in grado di migliorare la riduzione dei sintomi di mal di gola e quindi di ridurre l'assunzione di farmaci analgesici, rispetto alla terapia farmacologica da sola, per un periodo di 3 giorni.

Si ritiene che l'azione del dispositivo medico utilizzato in questo studio venga esercitata grazie alla sua capacità di formare un film, una barriera protettiva sulla mucosa orale, principalmente a opera delle mucillagini contenute nell'erisimo. Inoltre, gli altri componenti del prodotto in studio, aloe vera e Xilogel®, esercitando un'azione lenitiva, idratante e antinfiammatoria, contribuiscono ad alleviare i sintomi della gola irritata⁶⁻¹².

Per le considerazioni sopra riportate e dai risultati di questo studio, risulta evidente che il prodotto in studio

contribuisce al sollievo dal sintomo principale del mal di gola nei bambini, cioè il dolore: nei bambini che hanno assunto il prodotto in studio in associazione alla terapia standard si è infatti registrata, con significatività statistica, una maggiore riduzione dell'intensità del dolore associato al mal di gola rispetto ai bambini che assumevano solo la terapia farmacologica (Fig. 1). Questi dati, insieme all'evidenza del miglioramento dei sintomi della faringite e delle condizioni generali del bambino (Tab. III e Fig. 2, rispettivamente) nei bambini trattati con il prodotto in studio, permettono di trarre la conclusione che il trattamento ausiliario con le pastiglie gommose testate in questo studio può comportare un miglioramento della qualità della vita nei bambini con mal di gola e in una riduzione della durata della terapia analgesica/antinfiammatoria. Questo aspetto risulta piuttosto interessante, in quanto l'uso del prodotto in studio può essere di aiuto nell'evitare l'esposizione del bambino ad altri interventi terapeutici messi in atto dai genitori a seguito del non miglioramento dei sintomi del bambino con mal di gola.

Il Pediatra ha anche valutato buona/ottima sia l'efficacia che la tollerabilità del dispositivo medico nella maggior parte dei bambini, confermando che il prodotto in studio può agire come adiuvante del tratta-

mento farmacologico standard per alleviare i sintomi del mal di gola. Il presente studio conferma anche la sicurezza del prodotto in studio, poiché non si sono verificati eventi avversi durante lo studio. In conclusione, avendo evidenziato che la maggior parte dei bambini ha valutato molto positivamente le caratteristiche della pastiglia in studio (sapore, posologia, facilità di somministrazione), rivelando quindi un'alta soddisfazione del consumatore, è possibile affermare che questo prodotto rappresenta una valida scelta in ambito pediatrico come trattamento adiuvante alla terapia standard nell'indicazione sopra descritta.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio confermano l'evidenza che il dispositivo medico oggetto dello studio, con il suo contenuto in componenti funzionali naturali e il suo profilo di efficacia e sicurezza, può rappresentare una valida scelta come trattamento adiuvante nei bambini con mal di gola associati a URTI. Potrebbe consentire di ridurre la terapia antalgica/antinfiammatoria nei bambini con mal di gola, consentendo un più rapido ritorno a scuola e alla vita normale. Inoltre, il buon sapore e la facilità di somministrazione della pastiglia gommosa lo rendono un prodotto pratico facilmente accettato dai bambini.

Dichiarazioni

Approvazione etica e consenso alla partecipazione. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico "Catania 2" e i genitori e i figli hanno firmato il consenso informato approvato (vedere la sezione "Metodo").

Consenso per la pubblicazione. Non applicabile.

Disponibilità di dati e materiali. I set di dati utilizzati e/o analizzati durante il presente studio sono disponibili su ragionevole richiesta presso l'autore.

Interessi conflittuali. Gli autori dichiarano di non avere interessi conflittuali.

Finanziamento. Non applicabile.

Contributo degli autori. Tutti gli autori hanno contribuito ugualmente alla preparazione del manoscritto.

Ringraziamenti

Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA

- Kenealy T. *Sore throat*. *BMJ Clin Evid* 2011 Jan 13;2011. pii: 1509.
- Sasaki CT. *Tonsillopharyngitis*. In: Merck Manuals - 2012. www.merckmanuals.com/professional/ear_nose_and_throat_disorders/oral_and_pharyngeal_disorders/tonsillopharyngitis.html. Accessed July 14, 2017.
- Murray RC, Chennupati SK. *Chronic streptococcal and non-streptococcal pharyngitis*. *Infect Disord Drug Targets* 2012;12:281-5.
- Sidell D, Shapiro NL. *Acute tonsillitis*. *Infect Disord Drug Targets* 2012;12: 271-6.
- Vicedomini D, Lalinga G, Lugli N, et al. *Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office*. *Minerva Pediatr* 2014;66:69-76.
- Van Hellefont J. In: *Compendium de Phytotherapie*. Bruxelles: Association Pharmaceutique Belge 1986, p. 150
- Knoblauch P, Ptok M, Schonweiler R, et al. *Hedge mustard, the herb of the singer*. *Pharmazeutische Zeitung* 1994;139:32-7.
- Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. In: *PDR for Herbal Medicines*. Third ed. Montvale: Thomson Healthcare 2004, pp. 426-7.
- Assessment report on Sisymbrium officinale (L.) Scop., herba*. EMA/HMPC/280194/2013 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2014/10/WC500176830.pdf. Accessed 17/07/2017.
- Reynolds T, Dweck AC. *Aloe vera leaf gel: a review update*. *J Ethnopharmacol* 1999;15;68:3-37.
- Rahmani AH, Aldebasi YH, Srikar S, et al. *Aloe vera: potential candidate in health management via modulation of biological activities*. *Pharmacogn Rev* 2015;9:120-6.
- Bagul M, Sonawane SK, Arya SS. *Tamarind seeds: chemistry, technology, applications and health benefits: a review*. *Indian Food Industry* 2015;34:28-35.
- Von Baeyer CL. *Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation*. *Pain Res Manag* 2006;11:157-62.
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, et al. *The Faces Pain Scale - Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement*. *Pain* 2001;93:173-83.
- Download the Faces Pain Scale- Revised. In IASP website. www.iasp-pain.org/DownloadFPSR?navItemNumber=1119. Accessed 17/07/2017.
- Müller D, Lindemann T, Shah-Hosseini K, et al. *Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273: 2591-7.
- Wessels MR. *Clinical practice. Streptococcal pharyngitis*. *N Engl J Med* 2011;364:648-55.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. *Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis*. *Pediatrics* 2010;126: e557-64.