

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas como aliadas no reforço do sistema imunitário

Sofia Matias Bento

Monografia orientada pela Professora Doutora Generosa Maria Manso Teixeira Xavier, Professora auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas como aliadas no reforço do sistema imunitário

Sofia Matias Bento

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Generosa Maria Manso Teixeira
Xavier, Professora auxiliar.

2021

Resumo

O sistema imunitário defende o corpo humano de agentes ou moléculas estranhas ao organismo, tendo a capacidade de os remover através de células, tecidos, órgãos e moléculas. Podem ser introduzidas na alimentação plantas que contêm elementos com propriedades benéficas ao organismo, protegendo-o e reforçando-o contra inúmeras patologias.

Com o decorrer dos anos, tem sido investigado, cada vez mais, o modo como as plantas atuam no sistema imunitário, quer seja por estimulação deste, ativação ou supressão de células.

Nos produtos à base de plantas são considerados os medicamentos e suplementos alimentares que podem ser adquiridos em farmácias, parafarmácias, ervanárias, grandes superfícies ou através de comércio eletrónico. A compra destes produtos tem sofrido um aumento significativo devido à procura por parte da população de métodos de tratamento naturais e de um estilo de vida mais saudável.

Os medicamentos à base de plantas dos Estados-Membros da União Europeia estão sujeitos à legislação e normas da Agência Europeia do Medicamento e do Comité de Medicamentos à Base de Plantas e em Portugal, estão a cargo da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Já os suplementos alimentares estão sujeitos à legislação, a nível Europeu, da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar e, em Portugal, da Direção Geral de Alimentação e Veterinária.

O farmacêutico comunitário deverá ter um papel fundamental aquando da dispensa destes produtos, no seu uso racional e no acompanhamento farmacoterapêutico.

A presente monografia tem como objetivo apresentar algumas plantas selecionadas assim como os efeitos que podem ter sobre o sistema imunitário quando associadas à alimentação humana. Os aspetos relacionados com a legislação sobre estes produtos são também abordados.

Palavras-chave: Sistema Imunitário; Medicamentos à Base de Plantas; Suplementos Alimentares à Base de Plantas; Legislação.

Abstract

The immune system protects the human body from foreign agents or molecules, having the ability to remove them through cells, tissues, organs and molecules. Plants containing elements with beneficial properties to the body, protecting and strengthening it against numerous pathologies, can be introduced in the diet.

Throughout the years, the way that plants act on the immune system has been increasingly investigated, whether by stimulating it, activating or suppressing cells.

Herbal products include medicines and food supplements that can be purchased in pharmacies, parapharmacies, herbalists or through e-commerce. The purchase of these products has undergone a significant increase due to the population's demand for natural treatment methods and a healthier lifestyle.

Herbal medicines in the Member States of the European Union are subject to the legislation and regulations of the European Medicines Agency and the Committee for Herbal Medicines, while in Portugal, they are under the responsibility of the National Authority for Medicine and Health Products, I.P. Food supplements are subject to legislation, at European level, by the European Authority for Food Safety and, in Portugal, by the General Directorate of Food and Veterinary Medicine.

The community pharmacist has a fundamental role when dispensing these products, in their rational use and in pharmacotherapeutic monitoring. This monograph aims to review the legislation of these herbal products as well as the effects that selected plants can have on health when associated with food.

Keywords: Immunity System; Herbal Medicines; Herbal Food Supplements; Legislation.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Generosa Maria Manso Teixeira Xavier por todo o conhecimento transmitido, disponibilidade e dedicação nos últimos meses.

À minha mãe, pai, irmã, avós e tio pelo apoio que me deram durante os 5 anos de curso.

Ao meu namorado pelo amor, apoio, compreensão e paciência.

E aos meus amigos pela amizade, força e coragem que me foram dando todos os dias.

Um grande beijinho ao meu avô Jorge que iria ficar muito orgulhoso de mim se estivesse cá em baixo connosco.

Abreviaturas

ADN- Ácido Desoxiribonucleico

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

Al- Alumínio

ALT- Alanina Aminotransferase

Ang II- Angiotensina II

ASAE- Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

AST- Aspartato Aminotransferase

Ca- Cálcio

Con A- Concanavalina A

COX-2- Ciclo-Oxigenase 2

Cu- Cobre

DADS- Dissulfeto de Dialila (Diallyl Disulfide)

DAS- Sulfeto de Dialila (Diallyl Sulfide)

DAS-28- Score de Atividade da Doença (Disease Activity Score-28)

DGAV- Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DL50- Dose Letal média

DPPH- 2,2-difenil-1-picrilhidazil

DATS- Trissulfeto de Dialila (Diallyl Trisulfide)

EAE- Extrato de Alho Envelhecido

EC- Epicatequina

ECG- (-)-epicatequina-3-galato

EFSA- Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (European Food Safety Authority)

EGC- (-)-epigallocatequina

EGCG- (-)-epigallocatequina-3-galato

EMA- Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)

F- Flúor

Fe- Ferro

GALT- Tecido Linfóide Associado ao Intestino (Gut-Associated Lymphoid Tissue)

Gp120- Glicoproteína 120

HBD-2- Beta-Defensina 2 Humana (Human Beta-Defensin-2)

HCl- Ácido Clorídrico

HL-60- Linhagem celular de Leucemia Mielóide Aguda

HMPC- Comité de Medicamentos à Base de Plantas (Committee on Herbal Medicinal Products)

H₂O₂- Peróxido de Hidrogénio

HPLC- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (High Performance Liquid Chromatography)

HT-29- Células Cancerígenas do Cólon

IFN- Interferão

Ig- Imunoglobulina

IL- Interleucina

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

JNK- Quinase N-terminal da c-Jun (c-Jun N-terminal Kinase)

K- Potássio

LPS- Lipopolissacarídeo

MALT- Tecido Linfóide Associado à Mucosa (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)

MAPK- Proteína Quinase Ativada por Mitogénio (Mitogen-Activated Protein Kinase)

Mg- Magnésio

MHC- Sistema Major de Histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex)

Mn- Manganês

MNSRM- Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

Na- Sódio

NF-kB- Fator Nuclear Kappa B (Nuclear Factor Kappa B)

NO- Óxido Nítrico

NK- Natural Killer

OCDE- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

P- Fósforo

PAMPs- Padrões Moleculares Associados a Patógenos (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

PGE- Prostaglandina E

PRRs- Recetores de Reconhecimento de Padrões (Pattern Recognition Receptors)

SAC- S-alil cisteína (S-allyl cystein)

SAMC- S-alil mercaptocisteína (S-allyl mercaptocysteine)

Se- Selénio

Tc- T citotóxicos

T CD4+- Linfócitos T auxiliares

T CD8+- Linfócitos T citotóxicos

TGF- β 1- Fator de Transformação de Crescimento β 1 (Transforming Growth Factor β 1)

Th- T auxiliares

TLRs- Recetores Toll-Like (Toll-Like Receptors)

TNF- Fator de Necrose Tumoral (Tumor Necrosis Factor)

TQ- Timoquinona

UE- União Europeia

UFC- Unidade Formadora de Colónias

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

Zn- Zinco

Índice:

1. Introdução	13
1.1. Sistema Imunitário	13
1.1.1 Tipos de Células do Sistema Imunitário	14
1.2. Tipos de Imunidade.....	15
1.2.1 Imunidade Inata	15
1.2.2 Imunidade Adquirida	16
1.2.2.1 Imunidade Adquirida Humoral	16
1.2.2.2 Imunidade Adquirida Celular	17
1.3 Distúrbios do Sistema Imunitário	17
1.3.1 Fatores que Afetam o Sistema Imunitário	18
1.3.2 Sintomas e Consequências de Sistema Imunitário Enfraquecido	18
2. Materiais e Métodos.....	19
3. Medicamentos à Base de Plantas e Suplementos Alimentares	20
3.1. Normas e Legislação de Medicamentos à Base de Plantas.....	21
3.2. Normas e Legislação de Suplementos Alimentares	22
3.3. Papel do Farmacêutico: Aconselhamento	23
4. Plantas com Atividade Reconhecida no Reforço do Sistema Imunitário	24
4.1. Açafrão-da-Índia (<i>Curcuma longa</i> L.).....	24
4.1.1. Origem e Distribuição Geográfica	24
4.1.2. Breve Descrição	24
4.1.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados	24
4.1.4. Principais Propriedades Farmacológicas	25
4.2. Alho (<i>Allium sativum</i> L.)	28
4.2.1. Origem e Distribuição Geográfica	28
4.2.2. Breve Descrição	28
4.2.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados	29
4.2.4. Principais Propriedades Farmacológicas	30
4.3. Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze).....	32
4.3.1. Origem e Distribuição Geográfica	32
4.3.2. Breve Descrição	33
4.3.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados	33
4.3.4. Principais Propriedades Farmacológicas	34
4.4. Cominho preto (<i>Nigella sativa</i> L.)	37
4.4.1. Origem e Distribuição Geográfica	37
4.4.2. Breve Descrição	37
4.4.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados	38
4.4.4. Principais Propriedades Farmacológicas	38
4.5. Equinácea (<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench)	40
4.5.1. Origem e Distribuição Geográfica	40
4.5.2. Breve Descrição	40
4.5.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados	41
4.5.4. Principais Propriedades Farmacológicas	41
Conclusões	44
Referências Bibliográficas	45

Índice de Figuras:

Figura 1: Linhagens celulares e respectivas células	14
Figura 2: Tipos de Imunidade	15

Figura 3: Planta <i>Curcuma longa</i> L. e respectivo rizoma	24
Figura 4: Estrutura química de curcumanóides constituintes de <i>Curcuma longa</i> L.	25
Figura 5: Percentagem de redução de microorganismos vivos em RAW 264.7, infetados por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Candida albicans</i> , com antimicrobiano em comparação com extrato de <i>Curcuma longa</i> L.....	26
Figura 6: Planta <i>Allium sativum</i> L. e respectivos bolbos.....	29
Figura 7: Reação enzimática de sulfóxidos de cisteína substituídos por enxofre.....	30
Figura 8: Flor da planta <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze.....	33
Figura 9: Níveis de expressão de IL-8 após tratamento com extrato de chá verde, EGCG e EGC	35
Figura 10: Nível de expressão de IL-17A após tratamento com extrato de chá verde, EGCG e EGC.....	35
Figura 11: Nível de expressão de HBD-2 após tratamento com extrato de chá verde, EGCG e EGC.....	36
Figura 12: Flor de <i>Nigella sativa</i> L. e respectivas sementes	38
Figura 13: Planta <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench e respectiva raiz.....	41

1. Introdução

O sistema imunitário é constituído por vários tipos de células que cooperam entre si para a defesa do organismo, nomeadamente linfócitos, células apresentadoras de antígenos, monócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, eritrócitos e plaquetas [1].

Os progressos técnico-científicos em diferentes áreas têm permitido o uso de cada vez mais compostos de origem vegetal para tratamento ou prevenção de algumas doenças, existindo a ideia de que a sua toma, sob diferentes formas, como cápsulas, comprimidos e infusões, é uma mais-valia e leva a uma diminuição de efeitos secundários [2].

Para uma ação terapêutica eficaz deve fazer-se uma correta seleção e identificação de espécies, ter boas práticas de colheita e/ou de cultura, secagem, extração de compostos e o correto acondicionamento e manuseamento de princípios ativos assim como a posterior introdução no mercado destes produtos [2]. Por estes motivos consideramos útil a referência a alguns aspetos relacionados com os medicamentos à base de plantas e os suplementos alimentares.

São várias as plantas reportadas como tendo benefícios para o sistema imunitário. Nesta monografia, como contribuição para esse esclarecimento, selecionámos cinco espécies associadas a um reforço do sistema imunitário: *Curcuma longa* L. (Açafrão-da-Índia), *Allium sativum* L. (Alho), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Chá Verde), *Nigella sativa* L. (Cominho Preto) e *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Equinácea). O critério de seleção foi serem plantas muito comercializadas e cujo uso esteja bem documentado na literatura científica.

1.1. Sistema Imunitário

O corpo humano é constituído por diversos sistemas que atuam em conjunto para o correto funcionamento do organismo: cardiovascular, respiratório, digestivo, endócrino, nervoso, excretor, tegumentar, urinário, esquelético, muscular, linfático, sensorial, reprodutor e imunitário. Cada um destes sistemas tem atividades específicas [3]. Deste modo, o sistema imunitário defende o corpo humano de agentes ou moléculas estranhas ao organismo, removendo-as através de células, tecidos, órgãos e moléculas. Esta resposta a substâncias estranhas é denominada resposta imunitária [4].

1.1.1 Tipos de Células do Sistema Imunitário

O sistema imunitário é formado por várias células essenciais para defesa do organismo [1]. As células estaminais têm a capacidade de se diferenciarem em progenitora linfóide ou em progenitora mielóide, originando assim os dois grandes grupos de linhagens celulares, linfóide e mielóide (Figura 1).

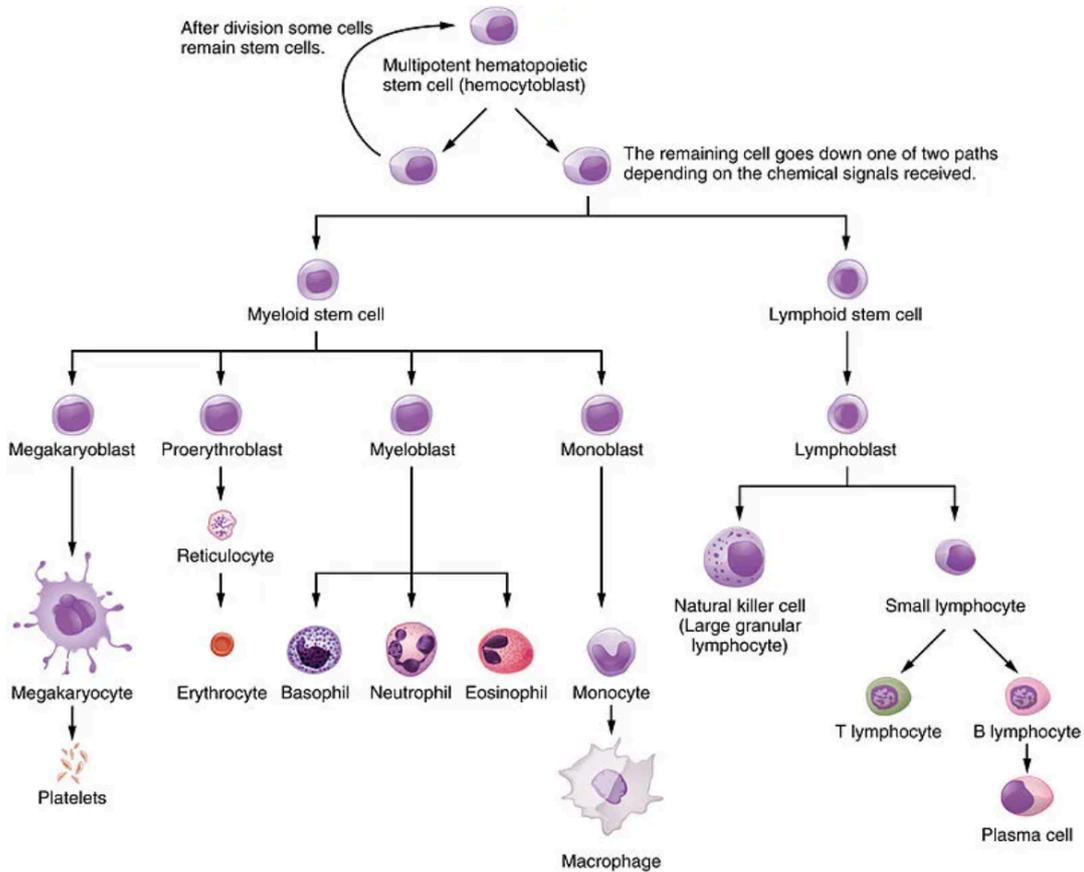


Figura 1: Linhagens celulares e respectivas células (retirado de [5]).

As células da linhagem mielóide não conseguem reconhecer antígenos [1] e compreendem os monócitos/macrófagos (principal função é a fagocitose, produção de citocinas e mediadores inflamatórios), neutrófilos (participam na fagocitose, em reações de citotoxicidade e quimiotaxia), basófilos/mastócitos (libertam histamina e outras substâncias envolvidas em reações alérgicas), eosinófilos (principal função é a defesa contra parasitas), eritrócitos (transportam gases respiratórios), células dendríticas (reconhecem antígenos apresentando-os às células T auxiliares (Th)) e plaquetas (mantém a hemóstase, agregação e coagulação sanguínea).

Da linhagem linfóide fazem parte os linfócitos B que amadurecem na medula óssea, os linfócitos T que amadurecem no timo e as células Natural Killer (NK) (reconhecem e destroem

células infectadas). Os linfócitos entram na circulação sanguínea e órgãos linfóides secundários. As células B, estimuladas pelos linfócitos T, originam os linfócitos B que produzem anticorpos, reconhedores de antígenios. Os linfócitos T dividem-se em dois grupos, os Th e os T citotóxicos (Tc) [1].

1.2. Tipos de Imunidade

Existem dois tipos de imunidade, a imunidade inata ou não específica e a imunidade adquirida ou específica (Figura 2).

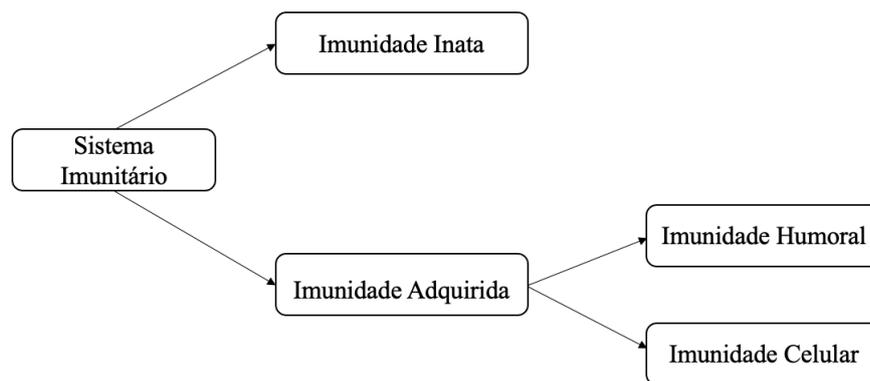


Figura 2: Tipos de Imunidade (retirado de [1]).

Os órgãos do sistema imunitário estão divididos em órgãos linfóides primários, nomeadamente a medula óssea e o timo, que produzem os linfócitos; e em órgãos linfóides secundários como os gânglios linfáticos, baço e Tecidos Linfóides Associados à Mucosa (MALT) e Intestino (GALT), que originam as respostas imunitárias adquiridas [6].

1.2.1 Imunidade Inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo e não necessita de exposição anterior a um antígeno para ser eficaz, respondendo imediatamente a um agente invasor [4]. Fazem parte deste tipo de imunidade barreiras físicas e químicas, como a pele e o suor; células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e NK); proteínas sanguíneas; e o sistema do complemento.

O reconhecimento de moléculas microbianas, conhecidas como Padrões Moleculares Associados a Patogéneos (PAMPs) é feito através de Recetores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) [6], tal como os recetores Toll-like (TLRs).

No combate às infecções, as citocinas estimulam a produção de neutrófilos que são os primeiros a responder, reconhecendo o patogéneo e produzindo Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Interleucinas (ILs) que aumentam a capacidade fagocítica das células [6].

As células NK, um tipo de linfócitos Tc, atuam em cooperação para eliminar os agentes invasores, por ataque citotóxico direto [7]. Os macrófagos ingerem os microrganismos, produzindo IL-12. Posteriormente, a IL-12 ativa as células NK que secretam Interferão- γ (IFN- γ) ativando os macrófagos na destruição [6].

1.2.2 Imunidade Adquirida

A imunidade adquirida ou adaptativa é a defesa que se adquire ao longo da vida, havendo exposição anterior aos antígenos, como as vacinas e anticorpos. Assim, neste tipo de imunidade as células ganham memória dos antígenos após a primeira infecção, tornando-a específica de antígeno [4]. É constituída por linfócitos, anticorpos, células apresentadoras de antígenos e células efectoras (células Th1 libertam IL-2, IL-12, IFN- γ e TNF- β ; células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13) [8].

Existem dois tipos de imunidade adquirida: a imunidade humoral (linfócitos B reconhecem os antígenos) e a imunidade celular (mecanismo de defesa mediado por células através dos linfócitos T) [9].

1.2.2.1 Imunidade Adquirida Humoral

A resposta humoral é mediada por proteínas do complemento e anticorpos (Imunoglobulinas – IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), produzidos por linfócitos B, que são secretados na circulação sanguínea e líquidos das mucosas, com o objetivo de neutralizar e eliminar microrganismos extracelulares [4].

O sistema do complemento, como sugere a sua designação, completa a ação dos anticorpos constituindo uma “cascata” enzimática com a finalidade de provocar lise celular [10].

1.2.2.2 Imunidade Adquirida Celular

A defesa contra microrganismos intracelulares é denominada imunidade celular, uma vez que é mediada por linfócitos T [4]. Linfócitos T auxiliares (T CD4+) ativam macrófagos de modo a destruírem organismos em vesículas fagocíticas enquanto os Linfócitos T citotóxicos (T CD8+) destroem qualquer tipo de células que apresente microrganismos infecciosos. Os linfócitos T CD4+ diferenciam-se em três tipos de células Th: Th1 são responsáveis pela ativação de macrófagos; Th2 (desenvolvimento estimulado por IL-4) ativam eosinófilos e estimulam as reações mediadas por IgE; Th17 ativam neutrófilos e produzem, maioritariamente, IL-17.

Neste tipo de imunidade, o Sistema Major de Histocompatibilidade (MHC) tem a função de sintetizar proteínas que permitem o reconhecimento de antígenos [4]. Este sistema está dividido em três classes de genes: classe I – genes que codificam proteínas expressas na superfície da maioria das células com núcleo e apresentam os antígenos às células Tc; classe II - genes que codificam proteínas expressas maioritariamente em células apresentadoras de antígenos, mostrando-os às células Th; classe III - genes que codificam proteínas em funções imunitárias.

1.3 Distúrbios do Sistema Imunitário

Após desregulação do sistema imunitário, podem ocorrer situações de autoimunidade, hipersensibilidade e imunodeficiência [4]. A autoimunidade é designada como uma resposta contra antígenos próprios. A hipersensibilidade pode dever-se a um controlo inadequado da resposta do sistema imunitário, existindo quatro tipos: tipo I refere-se à sensibilidade imediata com a produção de IgE, denominadas alergias; tipo II é causada por IgM e IgG; tipo III diz respeito à formação e depósito de complexos imunes; Tipo IV é originada por linfócitos T que induzem inflamação. Por último, a imunodeficiência ocorre quando o sistema imunitário não consegue combater doenças infecciosas, podendo dividir-se em primária (hereditária ou que ocorre durante o desenvolvimento do sistema imunitário) ou secundária (imunodeficiência adquirida pelo indivíduo após perda de função imunitária).

1.3.1 Fatores que Afetam o Sistema Imunitário

O bom funcionamento do sistema imunitário fica comprometido em situações crônicas de *stress* [11] ou déficit de vitaminas A, C, D e E, minerais e oligoelementos como Fe, Zn e Se [12]. Acresce o elevado consumo de açúcar que reduz a atividade dos leucócitos, a obesidade [13], álcool [14], tabaco [15] e prática insuficiente de atividade física [16]. Outro fator que reduz a capacidade de defesa do organismo é a imunosenescência ou o envelhecimento do sistema imunitário uma vez que influencia negativamente a resposta de células a antígenos assim como a sua proliferação [17].

Uma escolha para tentar contrariar esta situação pode ser o consumo regular de variadas plantas que contribuam para modular o sistema imunitário, reforçando-o. De entre estas plantas selecionámos algumas que serão desenvolvidas no capítulo 4. O critério de seleção foi serem plantas bem conhecidas e cujo uso esteja bem documentado, tais como: *Curcuma longa* L. (Açafrão-da-Índia), *Allium sativum* L. (Alho), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Chá Verde), *Nigella sativa* L. (Cominho Preto) e *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Equinácea).

1.3.2 Sintomas e Consequências de Sistema Imunitário Enfraquecido

O sistema imunitário enfraquecido pode manifestar-se de diferentes modos e os sintomas são vários. Podem ocorrer sintomas como febre, calafrios, secura ocular, náuseas e vômitos, diarreia com duração superior a duas semanas, manchas na pele e queda capilar [18].

Em caso de sistema imunitário enfraquecido, as principais consequências podem surgir como infeções nos outros sistemas do corpo. No sistema respiratório, as constipações e gripes são recorrentes. Podem também ocorrer infeções urinárias, dermatológicas, amigdalites, otites, herpes, candidíase, alergias ou situações de artrite reumatóide [19].

2. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia foi efetuada pesquisa de artigos científicos na base de dados Pubmed e Google Scholar, tendo sido pesquisados termos como “Immunomodulatory Activity”, “Plants and Immunitary System”, “Plantas e Resposta Imunitária” ou o nome de cada planta inserida na presente monografia e consultados *links* relacionados ao tema.

Posteriormente à leitura e seleção de cada artigo, quer de revisão, quer ensaios clínicos, foram retiradas as ideias principais e fundamentais à elaboração desta monografia. Os artigos acedidos foram publicados em Português ou Inglês.

Foi consultada a legislação relativa aos medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares, assim como *websites* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED).

Esta pesquisa ocorreu no período de 2 de fevereiro a 7 de setembro de 2021.

3. Medicamentos à Base de Plantas e Suplementos Alimentares

As primeiras escritas sobre as propriedades curativas das plantas foram gravadas em placas de argila, pela Civilização Suméria, aproximadamente 3000 a.C, na escrita cuneiforme [2]. Desde sempre antigas civilizações recorreram ao uso de plantas para tratamento ou prevenção de certas doenças e, na atualidade, o seu uso é comum em todo o mundo, ainda que sob diferentes perspetivas, devido a tradições culturais distintas [20].

A realidade dos produtos naturais de origem vegetal na União Europeia (UE) era muito díspar de estado para estado e houve necessidade de uniformizar essa situação. Foram criados grupos de trabalho que originaram Diretivas com várias recomendações para os Estados Membros da UE. Com base nisso, em Portugal foi publicado o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, Artigo 3º- Definições, referindo que um medicamento à base de plantas é “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” [21].

Assim, substâncias derivadas de plantas são “quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico (...)” [22].

Ainda de acordo com o referido Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, preparações à base de plantas são “preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação (...)” [22].

Estes medicamentos estão inseridos na classe dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e são um produto de saúde à base de plantas, tal como os suplementos alimentares.

Entende-se por suplemento alimentar “géneros alimentícios que se destinam a complementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinados, comercializados em forma doseada, ou seja, as formas de apresentação como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas

de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida“ [23].

3.1. Normas e Legislação de Medicamentos à Base de Plantas

O Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia elaboraram a Diretiva 2004/24/CE, relativa aos medicamentos tradicionais à base plantas, que veio substituir a Diretiva 2001/83/CE, de 6 de novembro [24].

Para obterem Autorização de Introdução no Mercado (AIM), estes medicamentos precisam de ser sujeitos a vários procedimentos, nomeadamente o procedimento de reconhecimento mútuo, procedimento descentralizado e procedimento nacional [25], desde que:

- a. “Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico (...);
- b. Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- c. Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- d. Já sejam objeto de longa utilização terapêutica (...);
- e. Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas (...);
- f. Possam demonstrar (...) efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data” [25].

Algumas das responsabilidades da EMA são a avaliação científica de pedidos de AIM a nível Europeu [26], a farmacovigilância do medicamento e a cedência de informação aos profissionais de saúde. A agência está dividida em seis comités científicos sendo um deles o Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC), responsável pela seleção e parecer de dados científicos sobre as substâncias, associações e preparações à base de plantas [27].

Em Portugal, a Diretiva 2004/24/CE foi transposta para o Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto e, mais recentemente, para o Decreto-Lei 26/2018 de 24 de abril [28]. Este último menciona os elementos necessários a apresentar ao INFARMED, para que o registo de utilização tradicional seja concedido. Esses elementos devem incluir a identificação do

fabricante, nome, forma farmacêutica e composição do medicamento, indicações terapêuticas, reações adversas e contraindicações, posologia, modo e via de administração, descrição do sistema de farmacovigilância, dados relativos ao fabrico do medicamento, resultados dos ensaios farmacêuticos ou razões para aplicar medidas preventivas ou de segurança relativas ao armazenamento, administração ou eliminação do medicamento. Constatam, também, os requisitos para a rotulagem, folheto informativo e publicidade. A rotulagem e folheto informativo devem conter a referência do medicamento tradicional à base de plantas e utilização de longa duração, assim como a indicação de que o utilizador deve contactar um profissional de saúde caso os sintomas persistam durante o período de utilização ou se surgirem reações adversas não descritas. Qualquer tipo de alteração introduzida deve ser notificada ao INFARMED.

A Diretiva 2001/83/CE deu ainda origem a uma outra Diretiva, a Diretiva 2011/62/UE que contém medidas impeditivas na introdução de medicamentos falsificados na cadeia de abastecimento legal através, por exemplo, da colocação de dispositivos de segurança com identificador único e de prevenção de adulterações nas embalagens de medicamentos ou a criação do sistema de repositórios. Estas regras pormenorizadas constam no Regulamento Delegado (UE) 2016/161, de 2 de outubro de 2015 [28].

3.2. Normas e Legislação de Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares podem ser adquiridos em farmácias, parafarmácias, ervanárias, grandes superfícies ou através de comércio eletrónico.

Na União Europeia, a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) é responsável pela regulamentação e segurança dos suplementos alimentares [29] e, em Portugal, é a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) que tem a regulamentação a seu cargo, sendo necessária notificação prévia à colocação destes produtos no mercado [30], não abrangendo a presença de ensaios de segurança.

De acordo com a Diretiva 2002/46/CE de 10 de junho, transposta para o Decreto-Lei 136/2003, a rotulagem não deve fazer referência a propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças [30]. O rótulo dos suplementos alimentares deve conter apenas a designação dos constituintes assim como a quantidade dos que causem efeito nutricional ou fisiológico, dose diária recomendada, um aviso de não exceder a dose recomendada e de não dever estar ao alcance de crianças e informação de que não deve ser utilizado em substituição de uma dieta

equilibrada [23]. A Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) fiscaliza e inspeciona o cumprimento destas normas [31].

3.3. Papel do Farmacêutico: Aconselhamento

A difusão do uso racional de medicamentos como estratégia na promoção da saúde é um imperativo do Farmacêutico. Enquanto profissional de saúde, ele possui um papel fundamental no aconselhamento e no modo como dá a conhecer as diversas opções de tratamento ou prevenção de certas patologias, sendo estas dependentes da avaliação médica e da sintomatologia clínica individual. Deve estar atento quando aconselhar um medicamento à base de plantas ou um suplemento alimentar. O farmacêutico deve informar o utente acerca de aspetos práticos que permitem prevenir, controlar e tratar possíveis causas de um problema de saúde, decorrentes da utilização de medicamentos à base de plantas como reforço do sistema imunitário. Deve ainda alertar o utilizador para a necessidade de informar o seu médico assistente da toma regular de medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares. Interações frequentes com os utentes, acompanhar o desenrolar de uma opção de uso de um tratamento, devem ser prática corrente também como medida de segurança e com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do utente.

4. Plantas com Atividade Reconhecida no Reforço do Sistema Imunitário

4.1. Açafrão-da-Índia (*Curcuma longa* L.)

4.1.1. Origem e Distribuição Geográfica

Curcuma longa L. é uma monocotiledónea pertencente à família *Zingerberaceae*, conhecida como a família do gengibre. É uma planta originária da floresta asiática, principalmente da Índia, sendo cultivada em climas tropicais [32]. Utilizada desde há 600 a.C. [33] na medicina chinesa e indiana, tem também um valor económico considerável, como corante, especiaria e condimento [34]. É vulgarmente conhecida como gengibre-amarelo, curcuma, tumérico, açafrão-da-terra e açafrão-da-Índia. Estas duas últimas designações devem ser evitadas por levarem à confusão com o açafrão verdadeiro, *Crocus sativus* L. [33].

4.1.2. Breve Descrição

É uma planta herbácea, perene, chegando a atingir cerca de 1 metro, em condições favoráveis [32]. Apresenta raízes tuberosas e caules subterrâneos rizomatosos, onde se inserem folhas pontiagudas oblongas-lanceoladas e flores amarelas afuniladas, inseridas em hastes [34]. A parte utilizada é o rizoma, de interior amarelo intenso. A sua colheita deve ser feita após a floração, por a concentração de compostos ser mais elevada nessa fase do ciclo de vida da planta (Figura 3).



Figura 3: Planta *Curcuma longa* L. e respetivo rizoma (retirado de [35]).

4.1.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados

Estão documentadas atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antibacterianas, nematocidas, anti-VIH, antifúngicas, antiparasitárias, antiespasmódicas e antineoplásicas

associadas ao extrato desta planta. Ademais, como auxiliar na indigestão, infecções do trato urinário, artrite, com atividades cardíaco, neuro e h epato protetoras, como carminativo e em prepara es cosméticas aplicadas em infec es e eczemas [33] [34].

Fazem parte da composi o química de *C. longa* curcuman ides como a curcumina (60-70%), demetoxicurcumina (20-27%) e bisdemetoxicurcumina (10-15%) (Figura 4),  leos voláteis, fibras, m teria mineral, proteínas e hidratos de carbono [36].

A curcumina (diferuloilmetano)   o principal componente de *C. longa*, responsável pela colora o amarela e pelo efeito anti-inflamatório.   solúvel em etanol, ácido acético e clorofórmio mas insolúvel em  gua. A cadeia principal   insaturada e alifática [37].

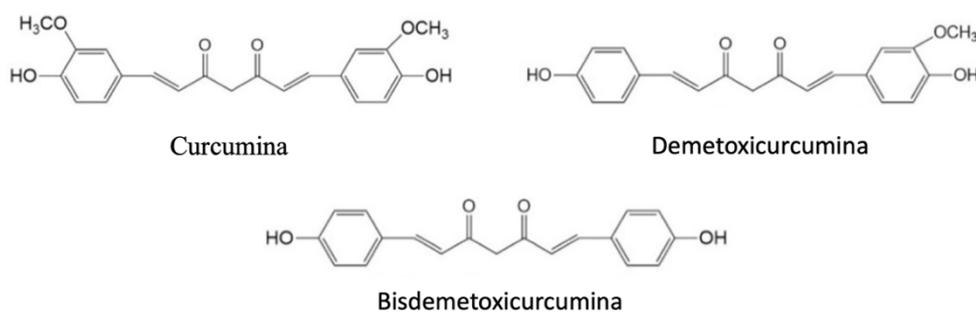


Figura 4: Estrutura química de curcuman ides constuintes de *Curcuma longa* L.
(retirado de [36]).

4.1.4. Principais Propriedades Farmacológicas

Vários estudos indicam que a curcumina tem a capacidade de reforçar o sistema imunitário através de imunomodula o. Este curcuman ide consegue restringir o número de neutrófilos e eosinófilos e aumentar a quantidade de linfócitos [38].

A introdu o de suplemento de curcumina na dieta de coelhos demonstrou aprimorar o funcionamento do sistema imunitário através do aumento dos níveis de IgG e IgM [39].

Foi avaliada a atividade imunomoduladora e anti-inflamatória de extrato aquoso de curcuma em presença e ausência de Concanavalina A (Con A) e Lipopolissacarídeo (LPS) [40]. Em ambas as situa es, o número de esplenócitos de ratos (linhagem RAW 264.7) aumentou. Sem estimula o, ocorreu multiplica o de NO, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 e IFN- , TNF- .

Sabe-se que a inflama o ocorre como resposta imunológica do corpo a agressões. A administra o oral de *C. longa* em ratos com artrite demonstrou reduzir consideravelmente a

inflamação, assim como se observou que a curcumina é tão potente quanto a fenilbutazona no teste de edema da pata induzido por carragenina. No entanto, apresentou apenas metade da potência em testes crônicos [41]. Ao comparar a atividade anti-inflamatória de análogos de curcumina, observou-se a seguinte ordem de classificação de potência: curcuminato de sódio > tetrahidrocurcumina > curcumina > fenilbutazona > trietilcurcumina [42].

Na mesma linha, os fatores inflamatórios induzidos pela Angiotensina II (Ang II) foram suavizados pelo aumento da atividade de PPAR- γ , assim como a diminuição da produção de Óxido Nítrico (NO) [43]. Além disso, ocorreu inibição da ativação de Proteína Quinase Ativada por Mitogénio p38 (p38-MAPK) induzida por LPS em macrófagos de ratos RAW 264.7, demonstrando efeito anti-inflamatório [39].

Para avaliar a resposta imunológica do organismo à infecção, foi feita a avaliação dos efeitos da curcumina sobre a produção de anticorpos. Durante cinco semanas, a curcumina foi introduzida na dieta de ratos, em doses de 1, 20 ou 40 mg/kg. Observou-se que com a dose mais alta, os níveis de IgG aumentaram, contrariamente às doses inferiores [44].

Figueira *et. al* [45] analisaram a capacidade do extrato de *C. longa* como adjuvante de células imunitárias em macrófagos murinos RAW 264.7 infectados com *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Após contacto do extrato com células inoculadas, constatou-se uma diminuição de concentração de microrganismos vivos em interações de RAW 264.7 com *P. aeruginosa* e *C. albicans*, ao contrário do sucedido com *S. aureus* (Figura 5), em que a curcuma demonstrou menor redução de Unidade Formadora de Colónias (UFC)/mL do que o antimicrobiano utilizado.

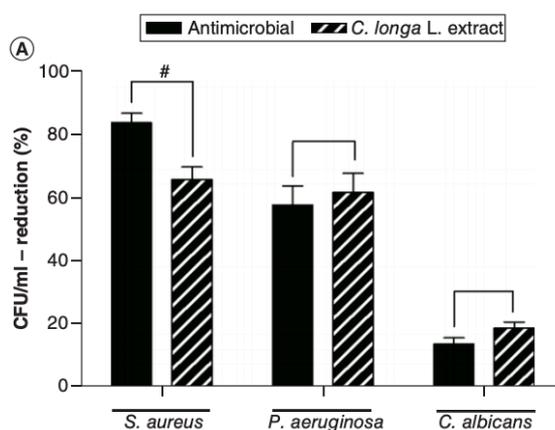


Figura 5: Percentagem de redução de microrganismos vivos em RAW 264.7, infectados por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*, com antimicrobiano em comparação com extrato de *Curcuma longa* L. (retirado de [45]).

Observou-se também, que a interação de RAW 264.7 com *S. aureus* resultou na liberação de IL-1 β no grupo tratado com curcuma, ao contrário da liberação de TNF- α e IL-10, semelhante ao grupo tratado com antimicrobiano e ao grupo controle. A interação de RAW 264.7 com *P. aeruginosa* demonstrou que a curcuma induziu liberação de IL-1 β e IL-10 de modo idêntico aos outros grupos, mas inibiu a liberação de TNF- α . Por último, na interação de RAW 264.7 com *C. albicans*, a curcuma induziu a liberação de IL-10, inibiu a de TNF- α e foi semelhante ao grupo tratado com antimicrobiano na liberação de IL-1 β [45]. Assim, concluiu-se a curcuma tem relevância na eliminação de microrganismos através de imunomodulação de citocinas.

Em camundongos Balb/c verificou-se que a administração de curcumina aumenta o número de células positivas para α -esterase na medula assim como leucócitos e atividade fagocítica dos macrófagos [46].

De acordo com Pulla Reddy e Lokesh [47], a curcumina é, também, bom antioxidante e tem efeito na inibição da peroxidação lipídica em microsomas de fígado de rato, homogenatos cerebrais e eritrócitos mantendo a atividade das enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase em níveis elevados [48]. Foi descrito que a curcumina tem a capacidade de eliminar os radicais livres de oxigênio como aniões superóxidos e radicais hidroxilo.

Ademais, ao provocar a interrupção do ciclo celular, a curcumina impede a proliferação das células em fases distintas como G1/S e G2/M. Isto deve-se ao facto de induzir a produção de espécies reativas de oxigênio, resultando na ativação de p38-MAPK [49].

Vários estudos indicam que a curcumina tem efeito sobre as células linfóides. Pal *et. al* [50] demonstraram que a administração oral de curcumina, durante três semanas em dias alternados, por camundongos com carcinoma de Ehrlich diminui a quantidade de células tumorais. Observou-se que a curcumina inibiu a apoptose induzida por tumor de timócitos e esplenócitos, levando à renovação da quantidade de células imunes. Acrescentar, a curcumina não provoca imunotoxicidade até doses inferiores a 50 mg/kg de peso corporal uma vez que até este limite não ocorreu diminuição do número de linfócitos e células progenitoras da medula óssea.

A apoptose ou morte celular programada é um processo fisiológico que leva à morte da célula através de alterações bioquímicas no seu Ácido Desoxirribonucleico (ADN), sendo extremamente importante na homeostase dos tecidos. Em várias neoplasias, o Fator Nuclear

Kappa B (NF- κ B), mediador inflamatório que controla a produção de citocinas e sobrevivência celular, está em níveis elevados, tornando-as resistentes à indução de apoptose por radio ou quimioterapia. A curcumina induz apoptose envolvendo a ativação da caspase-8 para a caspase-3 em células de Linhagem Celular de Leucemia Mielóide Aguda (HL-60) e via mitocondrial, onde o citocromo-c ativa a caspase-3 e caspase-9 [51].

Além disso, a Ciclo-Oxigenase-2 (COX-2), enzima produtora de mediadores de inflamação e processo nocetivo, encontra-se em concentrações elevadas em determinados tipos de neoplasias, tais como do cólon, mama ou próstata. Plummer *et al.* [52] observaram que a curcumina inibe a indução de COX-2 em células do cólon, por inibição da ativação do Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B).

A curcumina está relacionada com toxicidade dependente da dose [53] e cerca de duzentos componentes da curcuma apresentam carcinogenicidade em roedores e hepatotoxicidade humana.

Em geral, a curcumina tem efeitos benéficos num espectro alargado de problemas de saúde, mas apresenta como principais obstáculos a baixa solubilidade aquosa e a fácil degradação *in vivo* e *in vitro* [54]. De modo a aumentar a estabilidade e biodisponibilidade, alguns estudos revelam que o uso de nanotecnologia para encapsular a curcumina poderá vir a ser promissor [55].

4.2. Alho (*Allium sativum* L.)

4.2.1. Origem e Distribuição Geográfica

Allium sativum L., comumente conhecida como alho, é uma planta monocotiledónea bulbosa pertencente à família *Amaryllidaceae*, com origem na Ásia Central, que tem sido utilizada, nas suas diferentes formas, ao longo do tempo, como tempero de alimentos e para fins medicinais [56]. Era muito valorizada na alimentação dos egípcios e hebreus [2].

4.2.2. Breve Descrição

A planta pode atingir cerca de 70 centímetros de altura, tem quatro a doze folhas lineares e flores brancas ou roxas em aglomerado esférico (Figura 6) [57]. O bulbo, parte da planta utilizada, é subterrâneo e constituído por bolbilhos oblongo-aguçados, arqueados e cobertos por pele membranosa esbranquiçada [58].



Figura 6: Planta *Allium sativum* L. e respectivos bolbos (retirado de [59] [60]).

4.2.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados

Vários estudos mencionam que o alho tem ação eficaz em doenças cardiovasculares, em casos de hiperglicemia e hipercolesterolemia, em infecções bacterianas, virais, parasitárias e micóticas. Tem propriedades antitumorais e antioxidantes e fortalece o sistema imunitário [61].

O alho pode ser utilizado na forma fresca, em pó, em óleo ou em extrato envelhecido e os seus principais componentes na forma fresca são δ -glutamil-S-alil-L-cisteínas e sulfóxidos de S-alil-L-cisteína (alina) [62] [63]. Através de reações catalizadas por enzimas como a alinase (Figura 7), o alho fresco ao ser cortado origina tiossulfatos como a alicina e, ao ser extraído com uma solução aquosa, os compostos de enxofre δ -glutamil-S-alil-L-cisteínas originam S-alil cisteínas (SAC) através de reações enzimáticas com δ -glutamiltranspeptidase. Na forma de pó ou em óleo, os principais componentes são o Sulfeto de Dialila (DAS), Dissulfeto de Dialila (DADS), Trissulfeto de Dialila (DATS), dióxido de enxofre, trissulfeto e dissulfeto de metila, 2-vinil-4H-1,3-ditiína, 3-vinil-4H-1,2-ditiína e (E, Z)-ajoenes.

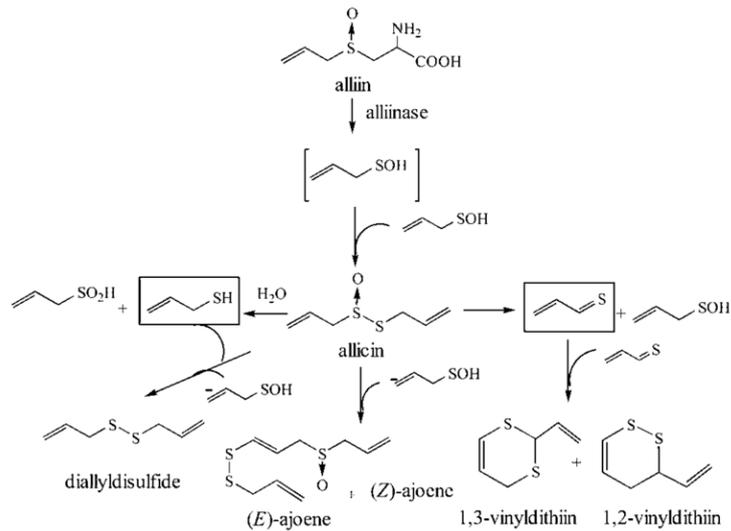


Figura 7: Reação enzimática de sulfóxidos de cisteína substituídos por enxofre (retirado de [64]).

É constituído por compostos de enxofre, que dão origem ao seu sabor, 65% de água, 28% de hidratos de carbono, 2.3% de compostos organossulfurados, 2% de proteínas, 1.2% de aminoácidos livres e 1.5% de fibras [62].

Pode obter-se Extrato de Alho Envelhecido (EAE) através do envelhecimento da forma fresca a cerca de 37°C numa solução aquosa de etanol, durante vinte meses [65]. Esta forma é inodora, amplifica a quantidade de antioxidantes em relação à forma fresca e converte a alicina, que é instável, em compostos estáveis [63]. Fazem parte destes a S-alil mercaptocisteína (SAMC), SAC, flavonóides e ácidos fenólicos.

4.2.4. Principais Propriedades Farmacológicas

Ao estimular diversos tipos de células tais como macrófagos, linfócitos, eosinófilos, células NK e células dendríticas, o alho tem a capacidade de reforçar o sistema imunitário. Esta estimulação ocorre por mecanismos de secreção de citocinas, produção de imunoglobulinas, ativação de macrófagos e fagocitose [66].

Colic M. *et al.* observaram que extratos aquoso e etanólico de alho aumentam a quantidade de linfócitos T após estimulação com baixas concentrações de Con A de rato, em esplenócitos e timócitos [67]. Este aumento deve-se à multiplicação de IL-2.

Os linfócitos T $\gamma\delta$ são células com a capacidade de reconhecer antigénios sem a intervenção do MHC e, com o objetivo de demonstrar o efeito do EAE nestas células

imunítárias e avaliar os sintomas de gripe, foi realizado um estudo na Florida, em 2010 [68]. Participaram cento e vinte indivíduos saudáveis divididos em dois grupos. A um dos grupos foram fornecidas cápsulas com EAE e ao outro grupo um placebo. Verificou-se que, após noventa dias de suplementação, a diferença de incidência de gripes de um grupo para o outro não era suficientemente relevante. Em contrapartida, no grupo que ingeriu as cápsulas com EAE foi observado um decréscimo do número de sintomas assim como no número de dias e incidências. Além disso, constatou-se que os indivíduos do grupo EAE apresentaram um aumento de oito vezes na proliferação de linfócitos T $\gamma\delta$ relativamente ao grupo placebo, assim como duas vezes mais proliferação de células NK.

Está documentado que a suplementação oral de alho em ratos diminuiu a produção de IFN- γ e aumentou a produção de IL-4, demonstrando estimulação de células Th2 [69].

O alho também tem efeito anti-inflamatório documentado, provando inibição da citocina pró-inflamatória IL-17 em células mononucleares de sangue periférico humano [70].

Os extratos de alho, nomeadamente alicina e tiosulfina, demonstraram atividade antibacteriana em bactérias gram-positivas e gram-negativas [71]. O extrato de alicina à base de água tem a capacidade de aumentar a estabilidade da molécula, tendo atividade contra *S. aureus* resistente à metilina [72]. Esta atividade deve-se à interação da alicina com enzimas com tiol, à oxidação de resíduos de cisteína ou glutatona, levando à morte celular por apoptose [73].

Em adição, o extrato de alho, *in vitro*, demonstrou ter atividade antifúngica contra *Cryptococcus neoformans* assim como efeito sinérgico quando administrado com anfotericina B [74]. Foi observada esta atividade em fungos como *Candida* [75] e, mais recentemente, o extrato de alho mostrou ter efeito antifúngico e anti-inflamatório associado a onicomicose causada por *Meyerozyma guilliermondii* e *Rhodotorula mucilaginosa* [76].

Segundo Bhattacharyya *et al.* [77] o consumo de alho fresco aumenta a produção e libertação de NO, assim como o nível basal de IFN- α plasmático. Deste modo, uma vez que o IFN- α é utilizado em doenças virais e neoplásicas, demonstrou-se o possível benefício do alho fresco na alimentação de pessoas com doenças virais ou proliferativas.

O alho em óleo revelou capacidades preventivas no desenvolvimento do cancro colorretal, uma das doenças oncológicas mais comuns nos países desenvolvidos e o segundo tipo de cancro que mata mais pessoas em todo no mundo ocidental [78]. De acordo com Altonsy e Andrews [79], o DADS induz uma diminuição da proliferação celular, a movimentação de

fosfatidilserina para a camada externa da membrana plasmática, a ativação da caspase-3 e -9, a fragmentação do DNA genómico, a interrupção do ciclo celular na fase G2/M e a redução do número de células na fase G0/G1 e S, que levam as células cancerígenas do cólon (HT-29) à morte celular por apoptose. Este estudo evidenciou ainda que os ácidos gordos de cadeia curta, nomeadamente o butirato, inibem a proliferação de células cancerígenas deste tipo de cancro. Acrescenta, também, que existe efeito sinérgico entre DADS e butirato aquando da apoptose das células HT-29.

A acrescentar, foi divulgado que o EAE tem efeito na quantidade e atividade de células NK em doentes com carcinomas em estado avançado [66]. Foram selecionados doentes com cancro colorretal, hepático e pancreático e separados em dois grupos, um suplementado com pó de EAE e outro com placebo, durante seis meses. Observou-se que no grupo suplementado com pó de EAE ocorreu um aumento da atividade de células NK assim como um crescimento da quantidade das mesmas, ao contrário do outro grupo. Por outro lado, não se verificou melhoria na qualidade de vida dos doentes [80].

Em contrapartida, quando ingerido em quantidades excessivas, o alho pode provocar efeitos adversos. Belen Afíbarro *et al.* [81] demonstra que trabalhadores expostos ao alho apresentam sintomas de rinoconjuntivite. Através deste estudo, observou-se que alguns trabalhadores têm asma e rinite causadas pela alergia ao alho, mediada por IgE, uma vez que existe resposta imediata após os testes de inalação.

Nesta linha, o alho na sua forma crua pode, também, originar queimaduras na pele ou dermatite de contacto [82].

4.3. Chá Verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze)

4.3.1. Origem e Distribuição Geográfica

Com origem na China, o chá verde é utilizado desde, aproximadamente, 3000 a.C. [83] [84]. A palavra chá é erradamente relacionada com um tipo de bebida originada de várias plantas e, em algumas culturas, está ainda associada a um ritual.

Com maior precisão, quando falamos de chá referimo-nos a uma infusão com origem nas folhas da planta *Camellia sinensis* (Figura 8). Para isso são utilizadas duas variedades: *C. sinensis* var. *sinensis* e *C. sinensis* var. *assamica*.

Esta planta, pertencente à Família *Theaceae*, é originária do continente asiático e atualmente cultivada em regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo [84]. Na Europa é cultivada apenas na ilha de São Miguel, Açores.

4.3.2. Breve Descrição

C. sinensis é uma planta perene que pode atingir cerca de 17 metros de comprimento [85]. Possui folhas pubescentes, brilhantes, dentadas e com pecíolo pequeno e as flores brancas com estames amarelos surgem em grupos de duas a quatro [86].



Figura 8: Flor da planta *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (retirado de [87] [88]).

4.3.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados

Existem vários tipos de chá, cada um com características próprias, resultantes da fase de colheita das folhas e do tratamento a que são sujeitas [89]. Os tipos mais conhecidos são o chá verde e o chá preto. No primeiro caso, logo após a colheita, as folhas são sujeitas a calor, em tinas ou sob a ação de vapor quente, travando deste modo o processo de oxidação de compostos. Segue-se o enrolamento e a secagem das folhas. Para obtenção de chá preto, as folhas, depois de colhidas e murchas, são enroladas e cortadas, ocorrendo uma oxidação completa de compostos e só depois se procede à secagem.

As folhas de chá verde são constituídas por polifenóis como flavonóides, alcalóides como cafeína, teofilina e teombrina, aminoácidos, vitaminas, lípidos, polissacáridos e elementos inorgânicos como Al e F. As folhas acumulam micronutrientes como Cu, Fe, Mn, Se e Zn [90].

Contém quatro compostos de catequina, que constituem 6-16% das folhas secas do chá verde, sendo eles a (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG) (59%), (-)-epigallocatequina (EGC) (19%), (-)-epicatequina-3-galato (ECG) (13.6%) e (-)-epicatequina (EC) (6.4%) [91].

Os flavonóides atuam como antioxidantes, antimicrobianos e anti-inflamatórios [83]. A cafeína tem propriedades diuréticas e a teofilina está referida como benéfica em casos de doença respiratória. Este tipo de chá pode ainda levar à diminuição de níveis de colesterol e de derrames, auxiliar na digestão, purificar o sangue, diminuir a temperatura corporal, fortalecer os ossos, aumentar a resposta imune inata, ter benefícios cardiovasculares e prevenir algumas neoplasias.

4.3.4. Principais Propriedades Farmacológicas

EGCG tem a capacidade de inibir a proliferação de células B e T afetando, assim, a produção de citocinas imunorreguladoras em células dendríticas [91].

Observou-se que uma formulação de cápsulas de *C. sinensis* com quantidades definidas de L-teanina e EGCG, auxilia na prevenção de sintomas resultantes de gripe e melhora a função de células T $\gamma\delta$ [92].

De acordo com Kim *et al.* [93] o chá verde protege contra a artrite reumatóide. Devido às propriedades anti-inflamatórias dos compostos polifenólicos das folhas deste chá, ocorre a supressão da citocina pró-inflamatória IL-17, dos anticorpos para a proteína indutora da artrite, HSP65, e aumento da secreção de IL-10.

C. albicans é um fungo polimórfico com capacidade de provocar desde infecções dérmicas a infecções sistêmicas graves. A resposta imune que é induzida pela infecção por *C. albicans* leva à produção de IL-17 por células Th 17 [94] [95]. A ativação da IL-17 induz a libertação de Beta-Defensina 2 Humana (HBD-2), que recruta e ativa neutrófilos no combate à infecção por *C. albicans* [96].

Do mesmo modo, Rahayu RP *et al.* [97] avaliaram o efeito imunomodulador do extrato de folhas de chá verde em ratos Wistar imunocomprometidos infetados por *C. albicans*. Os ratos foram divididos por grupos: um grupo controlo (C), dois grupos tratados com extrato de chá verde na concentração de 1.25% durante 4 dias (GT 4) e outro 7 dias (GT 7), dois grupos tratados com EGCG 1% em 4 (EGCG 4) e 7 dias (EGCG 7) e os últimos dois grupos tratados com EGC 1% durante 4 (EGC 4) e 7 dias (EGC 7). Através da análise de tecido das línguas dos ratos Winsor observou-se que a expressão de IL-8 aos 7 dias foi superior comparativamente aos 4 dias (Figura 9).

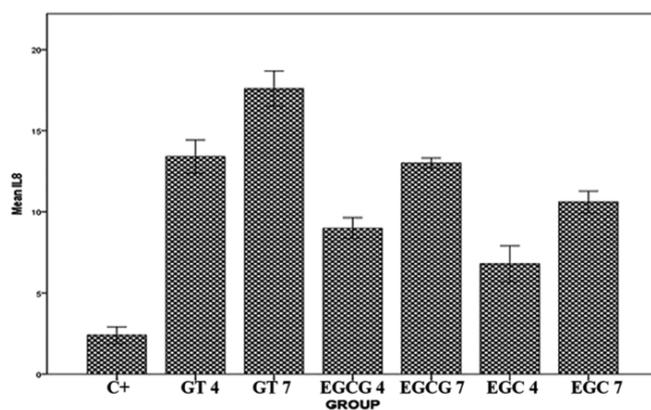


Figura 9: Níveis de expressão de IL-8 após tratamento com extrato de chá verde, EGCG e EGC (retirado de [97]).

Relativamente à expressão de IL-17A, verificou-se que esta é maior no dia 7 relativamente ao dia 4 em todos os grupos (Figura 10).

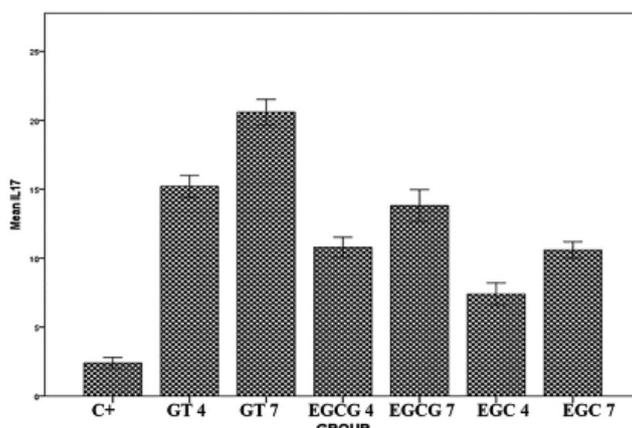


Figura 10: Nível de expressão de IL-17A após tratamento com extrato de chá verde, EGCG e EGC (retirado de [97]).

Por último, constatou-se que a expressão de HBD-2 foi superior no dia 7 relativamente ao dia 4 (Figura 11).

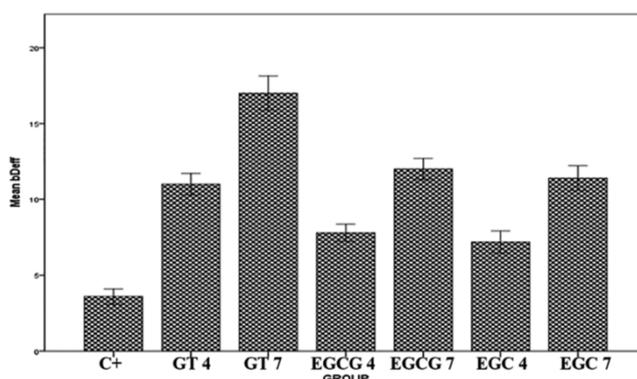


Figura 11: Nível de expressão de HBD-2 após tratamento com extrato de chá verde, EGCG e EGC (retirado de [97]).

Assim, concluiu-se que o extrato de chá verde originou maior expressão de IL-8 relativamente a EGCG e EGC e, através de propriedades quimioatrativas, recruta neutrófilos, contribuindo para inibir a formação de colônias de *C. albicans* [97]. A expressão de IL-17A também aumentou com o extrato de chá verde devido à capacidade dos flavonóides aumentarem quer a produção de IL-2, o que estimula a proliferação e diferenciação de células T, quer a proliferação de linfócitos que, ao afetarem as células CD4+ para ativarem Th17, leva à produção de IL-17A. Por fim, a expressão de HBD-2 também foi superior no extrato de chá verde em relação aos outros grupos devido a trocas de iões com a membrana celular, levando à apoptose uma vez que afeta a estabilidade da membrana de *C. albicans*.

Um estudo realizado em 2013, em Itália [98], avaliou a relação entre a infusão de chás verde e preto e a inibição de NF- κ B em células do epitélio gástrico humano. A gastrite e a úlcera são, muitas vezes, causadas pela infeção por *H. pylori*, que origina o aumento da produção de citocinas por parte das células do sistema imunitário, como o TNF- α e pelo epitélio gástrico, como a IL-8, que depende da ativação de NF- κ B. Foram utilizadas quatro amostras: chá verde, chá verde descafeinado, chá preto e chá preto descafeinado. O conteúdo de catequinas e cafeína foram avaliados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) em cada amostra e observou-se que o chá verde continha maior quantidade de catequinas do que o chá preto por este último sofrer fermentação enquanto a diferença na quantidade de cafeína não foi relevante. Todas as infusões inibiram a transcrição por NF- κ B, induzida por TNF- α . Esta inibição demonstra que as infusões de chá verde e preto podem auxiliar na diminuição da inflamação gástrica [98]. Assim, havendo uma diminuição do nível de IL-8, também haverá menor ativação de neutrófilos [97].

Recentes estudos indicam que EGCG tem influência na inibição da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), limitando a transcriptase reversa, enzima que mantém o vírus nas células do hospedeiro. Assim, resulta uma diminuição da concentração do antigénio p24 [99].

Foi relatado, também, que EGCG antagoniza a ligação de Glicoproteína 120 (Gp120) às células T CD4, ligação esta responsável pela entrada dos viriões do VIH-1 nas células [100]. Embora o chá verde não possa ser utilizado como terapia alternativa aos medicamentos antirretrovirais, pode no futuro, ser inserido como um coadjuvante na terapia da infeção pelo VIH-1.

As catequinas do chá verde, especialmente EGCG estão associadas à diminuição da incidência de vários tipos de cancro através da estimulação da atividade antioxidante, alteração do ciclo celular, supressão de vias da MAPK e do recetor da tirosina quinase [101].

Ainda que através do chá verde seja possível obter inúmeros benefícios para o sistema imunitário, este também está relacionado com hepatotoxicidade uma vez que EGCG pode induzir *stress* oxidativo no fígado, se consumido em doses elevadas [102] [103].

Foram também descritos casos de asma induzida pelo pó do chá verde em três trabalhadores da fábrica deste chá, nomeadamente por EGCG [104].

4.4. Cominho preto (*Nigella sativa* L.)

4.4.1. Origem e Distribuição Geográfica

Nigella sativa L. é uma planta dicotiledónea pertencente à família *Ranunculaceae*, vulgarmente conhecida como Cominho Preto. A sua utilização é descrita desde a antiguidade clássica, tendo sido encontrados óleos obtidos de sementes e as próprias sementes, em túmulos de faraós egípcios [105].

O sul da Europa, norte de África e Sudoeste Asiático são os locais de origem desta planta embora seja cultivada em locais como o Médio Oriente, Paquistão, Índia, Síria, Turquia e Arábia Saudita [106].

4.4.2. Breve Descrição

N. sativa é uma planta herbácea que atinge cerca de 20-30 centímetros de altura. Possui folhas pequenas, lineares e flores de cores variadas, brancas, amarelas, rosas, azuis ou roxas, inseridas em hastes longas que podem atingir os 90 centímetros. O fruto é uma cápsula composta por três a sete folículos, cada uma com numerosas sementes pretas (Figura 12) [106].



Figura 12: Flor de *Nigella sativa* L. e respectivas sementes (retirado de [107] [108]).

4.4.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados

As suas sementes e óleo são tradicionalmente usados no tratamento de diversos problemas de saúde, nomeadamente como anti-hipertensivo, diurético, digestivo, antidiarreico, analgésico, antibacteriano, anti-inflamatório, antimicrobiano, antidiabético, imunomodulador, analgésico, antioxidante, espasmolítico, broncodilatador, hepato e gastro protetor e em problemas dermatológicos [106].

Os compostos ativos mais abundantes de *N. sativa* são timoquinona (TQ), timo-hidroquinona, ditimoquinona, p-cimeno, carvacrol, 4-terpineol, t-anetol, sesquiterpeno longifoleno, a-pineno e timol [106]. A TQ é o composto em maior concentração no óleo das sementes e é também o princípio ativo responsável pela ação terapêutica do cominho preto, nomeadamente pela melhoria da resposta do sistema imunitário. As suas sementes contêm, também, cerca de 38.20% de lípidos, 31.94% de hidratos de carbono, 20.85% de proteína, 7.94% de fibra bruta, 4.64% de humidade e 4.37% de cinzas além de Fe, Zn, Mn e Cu, K, P, Na, Ca e Mg [109].

4.4.4. Principais Propriedades Farmacológicas

Os efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e anti-tumorais do cominho preto foram observados num estudo relativo à proliferação de esplenócitos, função de macrófagos e atividade antitumoral NK com células primárias de murganho (*Mus musculus*), Balb/c e C57/BL6 [110]. Concluiu-se que o extrato aquoso originou o aumento da proliferação de esplenócitos após três dias, assim como tem a capacidade de inibir a secreção de Th1 e aumentar a de Th2 pelos esplenócitos. Além disso, ocorreu um decréscimo dos níveis de IL-6, TNF- α e NO em macrófagos tratados com LPS e IFN- γ . Por fim, o extrato aquoso de *N. sativa* aumenta a atividade citotóxica pelas células NK contra as células tumorais YAC-1.

A eficácia do óleo de *N. sativa* foi avaliada em indivíduos com artrite reumatóide [111]. Após um mês de consumo de cápsulas contendo óleo da planta, observou-se uma diminuição do DAS-28 (Score de Atividade da Doença) comparativamente ao mês anterior, onde foram tomadas cápsulas com placebo. Ocorreu também, decréscimo de articulações inchadas e da duração da rigidez matinal.

Na mesma linha, Umar *et al.* [112] demonstraram que em ratos Wistar com artrite induzida por colagénio, a TQ tem a capacidade de diminuir os níveis de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ e Prostaglandina E (PGE) e aumentar o nível de IL-10.

De acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), o aumento da resistência a antibióticos pode levar a dois milhões e quatrocentas de mortes até ao ano 2050, na Europa, América do Norte e Austrália [113]. Assim, têm sido procurados novos métodos para combater este problema global. Foi demonstrada atividade contra a bactéria *H. pylori* pela semente de *N. sativa*, em estudos *in vivo*, em indivíduos com dispepsia e infetados por *H. pylori*. Concluiu-se que as sementes têm atividade anti-*H. pylori* comparável a terapia tripla utilizada [114]. Está também, documentada atividade antibacteriana contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli* [115].

Foi avaliada a atividade antifúngica do extrato etéreo da semente de *N. sativa* e de TQ contra quatro espécies de *Trichophyton rubrum* e uma de *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum canis*. Através de difusão em agar e diluições do extrato etéreo da planta, de TQ e de anti-fúngico griseofulvina, observou-se que as concentrações inibitórias mínimas sofreram variações de 10-40, 0.125-0.25 e 0.00095-0.0155 mg/mL, respetivamente. Estes dados suportam o uso de *N. sativa* em infeções fúngicas da pele [116].

Foi revelado que, *in vitro*, o extrato da semente de *N. sativa* protege eritrócitos da degradação de proteínas, perda de deformabilidade, peroxidação lipídica e aumento da fragilidade osmótica devido a Peróxido de Hidrogénio (H₂O₂) [117].

Ademais, o óleo da planta demonstrou efeito antiviral em camundongos Balb/c com infeção por citomegalovírus murino [118], com aumento de células T CD4+, nível sérico de IFN- γ e quantidade de macrófagos.

Ao ser administrado a ratos, o óleo promoveu proteção contra úlcera induzida por etanol uma vez que aumentou o nível de glutatona, Ácido Clorídrico (HCl) livre e mucina gástrica, enquanto diminuiu o nível de histamina, promovendo uma taxa de 53.56% de proteção comparativamente ao grupo etanol [119].

O pré-tratamento de ratos durante três dias com TQ protegeu-os contra colite induzida por ácido acético, tendo sido observados resultados mais favoráveis quando comparados com os obtidos com sulfassalazina [120].

O potencial quimiopreventivo está também, associado a *N. sativa*. Foi administrado óleo volátil da planta por trinta semanas a ratos machos Wistar e constatou-se redução de tamanho, incidência e multiplicidade de tumores do cólon, pulmões, esófago e face anterior do estômago [121].

Por outro lado, para avaliar a possível toxicidade de *N. sativa*, foi realizada a medição de enzimas hepáticas e exame histopatológico do tecido hepático [122] de ratos Sprague Dawley suplementados com a planta em doses entre 0.01 g/kg e 1 g/kg, durante vinte e oito dias. Observou-se que não houveram quaisquer alterações significativas nos níveis de Alanina Aminotransferase (ALT) ou Aspartato Aminotransferase (AST) séricas, não causando efeito hepático tóxico.

Ademais, o óleo de sementes de *N. sativa* demonstrou que, administrado em camundongos por via oral e intraperitoneal, apresenta valores de Dose Letal média (DL50), obtidos por doses únicas, elevados (DL50= 28.8 ml/kg de peso corporal, p.o e DL50= 2.06 ml/kg de peso corporal, i.p) [123], concluindo-se que existe baixa toxicidade aguda. Não se observaram alterações nos níveis de ALT, AST e δ -glutamyltransferase ao fim de doze semanas, mostrando baixa toxicidade crônica. Foram observadas alterações hematológicas, nomeadamente o aumento da concentração de hemoglobina e a diminuição de leucócitos e plaquetas.

4.5. Equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench)

4.5.1. Origem e Distribuição Geográfica

Echinacea purpurea é uma planta perene herbácea, vulgarmente conhecida por Equinácea, pertence à família *Asteraceae*, com origem no leste e centro da América do Norte [124]. Entre as espécies de equinácea, *E. purpurea* é a mais conhecida e utilizada para fins medicinais. Pode ser encontrada em pradarias, bosques e junto a rios [125].

Após quatro anos de crescimento, é feita a colheita da planta, na primavera, e utilizada a sua raiz seca ou partes aéreas [2].

4.5.2. Breve Descrição

Devido às flores liguladas da equinácea (Figura 13), o nome da planta é derivado das palavras gregas “*echinos*” que significa ouriço e “*purpurea*” alusivo à cor roxa [125]. Com caules pubescentes ramificados, folhas dentadas com cerca de 15 centímetros, a equinácea pode

atingir 1.8 metros de altura. Os capítulos têm aproximadamente, 15 centímetros de diâmetro e flores rosa purpura.



Figura 13: Planta *Echinacea purpurea* (L.) Moench e respectiva raiz (retirado de [126] [127]).

4.5.3. Uso Tradicional e Principais Compostos Químicos Isolados

A equinácea tem propriedades farmacológicas bem documentadas, nomeadamente com efeito imunoestimulador. Ademais como diminuição dos efeitos de constipações, atividade anti-inflamatória, antiviral, antimicrobiana e antioxidante [124].

Tem na sua composição polissacarídeos, alcamidas ou alquilamidas (maior quantidade nas raízes), glicoproteínas, poliactileno, saponinas, compostos fenólicos e derivados do ácido cafeico [128] [129] [130], sendo estes responsáveis pelas atividades terapêuticas da planta.

4.5.4. Principais Propriedades Farmacológicas

Foi demonstrado que extratos de *E. purpurea* estimulam o sistema imunitário, nomeadamente com efeito positivo sob a ativação de macrófagos pelo arabinogalactano ácido [131], polissacarídeo de células vegetais da planta, contra *Leishmania enriettii*, assim como a produzirem TNF- α , IL-1 e IFN- β .

Para avaliar a parte da planta com maior atividade imunológica, Senica M. *et al.* investigaram a ação de extratos superficiais e de raiz, em solução injetável, em coelhos [132]. Foi observado que o extrato da raiz teve maior efeito do que o extrato das partes superficiais, aumentando a quantidade de leucócitos e linfócitos.

Nesta linha, um outro estudo expôs camundongos a extratos de folha e raiz de *E. purpurea* de modo a avaliar o efeito em células dendríticas [133]. Constatou-se que o extrato da raiz aumentou a expressão de MHC-II, CD86 e CD54 ao contrário do extrato da folha que impediu

a sua expressão. O extrato da raiz ainda aumentou a produção de IL-6, TNF- α e células dendríticas enquanto o extrato da folha inibiu a Cox-2 e a atividade de células dendríticas. Concluiu-se que esta diferença diz respeito à constituição dos extratos, tendo a raiz grande percentagem de polissacáridos e as folhas de alquilamidas.

Após exposição a extratos de equinácea, as vias da quinase do terminal amínico da proteína c-Jun (JNK), p38-MAPK e NF-kB foram ativadas [134], estando esta última relacionada com o aumento de IFN- γ , IL-12 e Fator de Transformação de Crescimento β 1 (TGF- β 1). Assim, o processo de maturação das células dendríticas foi promovido.

Situações de stress alteram a capacidade do sistema imunitário responder adequadamente a agentes invasores [135]. A equinácea administrada a camundongos Balb/c demonstrou proteção contra imunossupressão causada por *stress* através da propagação de esplenócitos e atividade de células NK. Além disso, ocorreu aumento de linfócitos T CD4+ e CD8+ e redução de IL-6, IL-10 e IL-17 (IL relacionadas com perturbações imunológicas).

A suplementação com equinácea reduziu o uso de analgésicos em situações de constipação [136], a duração e a recorrência da mesma e inibiu constipações provocadas por vírus.

Em adição, de modo a analisar o efeito anti-inflamatório e antibacteriano da equinácea [137], vários autores indicam que esta consegue levar à eliminação de *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae* e *Legionella pneumophila* com supressão da resposta inflamatória. *S. aureus* e *Mycobacterium smegmatis* apresentaram menos sensibilidade à equinácea mas suprimiram a inflamação e, em contrapartida, *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* e os fungos *C. albicans* e *Trichoderma* apresentaram resistência.

Foram documentados efeitos imunomoduladores pelas alquilamidas, nomeadamente na linhagem celular Jurkat (linfócitos T imortalizados para utilização em estudos *in vitro*) com a diminuição da produção de IL-2 [138]. Dado importante em caso de infeção relacionado com a expansão de células T clonais.

O extrato de equinácea contendo alquilamidas demonstrou propriedades antifúngicas ao danificar a parede celular dos fungos [139]. Ocorreu quebra da parede celular e supressão de atividade metabólica, efeitos comparáveis à caspofungina.

Thygesen L. *et al.* [140] demonstraram que o ácido cicórico exerce atividade antioxidante sozinho, ao contrário das alquilamidas, que apenas aumentam o efeito antioxidante do ácido

ciclórico utilizando DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil). Os extratos evidenciaram capacidade de eliminação de radicais comparável à do ácido rosmarínico (antioxidante).

Autores consideram que o consumo de equinácea não está correlacionado com toxicidade por até seis meses [141].

Deste modo, o aumento da imunidade resultante do consumo de equinácea tem capacidade de modular respostas imunes inatas e adaptativas.

Conclusões

Cada vez mais as plantas são alvo de investigação quanto ao modo como atuam no sistema imunitário. Muitas são introduzidas no mercado como medicamentos à base de plantas ou suplementos alimentares e têm vindo a ter grande aceitação devido à ideia de menores efeitos adversos comparativamente aos medicamentos de síntese e a procura por um estilo de vida mais saudável.

É no aconselhamento que o farmacêutico comunitário tem um papel fundamental e deve manter-se atualizado acerca deste tema de modo a informar corretamente o utente sobre o modo de utilização destes produtos à base de plantas. É importante que ocorra acompanhamento farmacoterapêutico para que sejam detetados erros de utilização ou interações medicamentosas e, conseqüentemente, possíveis efeitos adversos que podem provocar lesões ao organismo. O aconselhamento é dependente da sintomatologia clínica individual, pelo que o farmacêutico deve, também, alertar para a obtenção destes produtos em comércio eletrónico ou grandes superfícies.

Todas as plantas apresentadas estão sob legislação específica e têm sido, ao longo dos anos, bem estudadas e documentadas, assim como as suas atividades farmacológicas têm sido benéficas em variadas situações. Não demonstram toxicidade desde que consumidas corretamente, apresentando ampla janela terapêutica de segurança.

Com o avanço tecnológico, mais estudos podem ser realizados de modo a que estas plantas possam introduzir-se como adjuvantes ou substitutos de medicamentos sintéticos para tratamento ou prevenção de determinadas doenças.

Referências Bibliográficas

1. Considerações gerais sobre o sistema imunológico - Doenças imunológicas - Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/doencas-imunologicas/biologia-do-sistema-imunologico/consideracoes-gerais-sobre-o-sistema-imunologico>
2. ABC Das Plantas - Arkopharma PDF | PDF | Diabetes Mellitus | Cromatografia Líquida de Alta Performance [Internet]. [cited 2021 Aug 15]. Available from: <https://pt.scribd.com/document/385493114/ABC-das-plantas-Arkopharma-pdf>
3. Principais sistemas do corpo humano - Biologia Net [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.biologianet.com/anatomia-fisiologia-animal/principais-sistemas-corpo-humano.htm>
4. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol.* 2014;1184:3–12.
5. Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal Med.* 2014;1(2).
6. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. Vol. 28, *Vaccine.* Elsevier BV; 2010. p. C2.
7. Vivier E, Nunès JA, Vély F. Natural killer cell signaling pathways. *Science* (80-). 2004 Nov 26;306(5701):1517–9.
8. Constant SL, Bottomly K. Induction of TH1 and TH2 CD4+ T cell responses: The alternative approaches. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:297–322.
9. Estudo de cientistas portugueses reforça o papel da memória celular na resposta ao vírus [Internet]. [cited 2021 Aug 15]. Available from: <https://www.dn.pt/sociedade/estudo-de-cientistas-portugueses-reforca-o-papel-da-memoria-celular-na-resposta-ao-virus-13295094.html>
10. Sistema complemento - Imunologia; distúrbios alérgicos - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [cited 2021 Aug 15]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/imunologia-disturbios-alergicos/biologia-do-sistema-imunitario/sistema-complemento>
11. Dragoş D, Tănăsescu MD. The effect of stress on the defense systems. [Internet]. Vol. 3, *Journal of medicine and life.* Carol Davila - University Press; 2010 [cited 2021 Jul 5]. p. 10–8. Available from: </pmc/articles/PMC3019042/>
12. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Vol. 51, *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2007. p. 301–23.
13. De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. In: *Proceedings of the Nutrition Society.* Cambridge University Press; 2012. p. 332–8.
14. Budeč M, Ćirić O, Koko V, Ašanin R. The possible mechanism of action of ethanol on rat thymus. *Drug Alcohol Depend.* 1992;30(2):181–5.
15. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget.* 2017;8(1):268–84.

16. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. Vol. 1866, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V.; 2020.
17. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):285–99.
18. 9 sintomas de imunidade baixa (e o que fazer para melhorar) - Tua Saúde [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.tuasaude.com/sintomas-de-imunidade-baixa/>
19. Como reforçar o sistema imunitário? - Simply Flow by Fátima Lopes [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.simplyflow.pt/como-reforcar-o-sistema-imunitario/>
20. As plantas : entre a tradição e a ciência | Arkopharma [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/plantas-entre-tradicao-e-ciencia>
21. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/163628679/202107111920/74172642/diploma/indice>
22. : DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=1884&tabela=leis
23. EUR-Lex - 32002L0046 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32002L0046>
24. EUR-Lex - 32004L0024 - PT. J Of nº L 136 30/04/2004 p 0085 - 0090; .
25. Medicamentos à base de plantas - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas
26. COMITÉS CIENTÍFICOS. [cited 2021 Jul 16]; Available from: www.infarmed.pt
27. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>
28. Decreto-Lei 26/2018, 2018-04-24 - DRE [Internet]. [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/115172415/details/maximized>
29. Os suplementos alimentares na União Europeia | TecnoAlimentar.pt [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: <http://www.tecnoalimentar.pt/noticias/os-suplementos-alimentares-na-uniao-europeia/>
30. Martins AS, Ponte AL, Mousinho C, Bragança F, Hergy F, Guerra LN, et al. FICHA TÉCNICA. 2017 [cited 2021 Jul 15];21. Available from: <http://www.elsevier.pt/pt/>
31. Decreto-Lei 118/2015, 2015-06-23 - DRE [Internet]. [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/67541745/details/maximized>
32. Curcuma longa L. | Plants of the World Online | Kew Science [Internet]. [cited 2021 Aug 29]. Available from: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:796451-1>
33. Açafão-da-índia: Médico desvenda propriedades desta especiaria medicinal - Peso e Nutrição - SAPO Lifestyle [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://lifestyle.sapo.pt/saude/peso-e-nutricao/artigos/acafrao-da-india-uma-especiaria->

medicinal

34. Gautam SC, Gao X, Dulchavsky S. Immunomodulation by curcumin. Vol. 595, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York; 2007. p. 321–41.
35. Turmeric Curcumin Curcuma Zedoaria Food Vegetable, Vegetable PNG ... #2130029 - PNG Images - PNGio [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: https://pngio.com/images/png-a2130029.html?fbclid=IwAR2_BWWwYr-VaPhPk7Dfo_VoTP5zdeVAzuqvcEwg_ksIa2Wo5uYvzhNh58
36. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2021 Jun 5];60(5):1620–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074653/>
37. Araújo CAC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(5):723–8.
38. Shakeri F, Boskabady MH. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of curcumin in ovalbumin-sensitized rat. *BioFactors* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Jun 5];43(4):567–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509396/>
39. MR G, FR L, LC S, KL K, C R. Curcumin abrogates LPS-induced pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. Evidence for novel mechanisms involving SOCS-1, -3 and p38 MAPK. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Aug 29];58(10):1309–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011306/>
40. CV C, K S, JR E, GM G, D M, A A. Immune-stimulatory and anti-inflammatory activities of *Curcuma longa* extract and its polysaccharide fraction. *Pharmacognosy Res* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Sep 3];5(2):71–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23798880/>
41. SRIMAL RC, DHAWAN BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol*. 1973;25(6):447–52.
42. Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N, Gujral PK. Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions*. 1982;12(4):508–15.
43. Li HY, Yang M, Li Z, Meng Z. Curcumin inhibits angiotensin II-induced inflammation and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by elevating PPAR- γ activity and reducing oxidative stress. *Int J Mol Med* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jun 5];39(5):1307–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339005/>
44. South EH, Exon JH, Hendrix K. Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1997;19(1):105–19.
45. W Figueira L, De Oliveira JR, Netto AAL, S Zamarioli L Dos, Marcucci MC, Camargo SEA, et al. *Curcuma longa* L. helps macrophages to control opportunistic microorganisms during host-microbe interactions. *Future Microbiol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 3];15(13):1237–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026878/>
46. Antony S, Kuttan R, Kuttan G. Immunomodulatory activity of Curcumin. *Immunol Invest*. 1999;28(5–6):291–303.
47. Pulla Reddy AC, Lokesh BR. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem*. 1992 Apr;111(1–2):117–24.
48. Pulla Reddy AC, Lokesh BR. Effect of dietary turmeric (*curcuma longa*) on iron-induced

- lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 1994 [cited 2021 May 23];32(3):279–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8157223/>
49. Meena R, Kumar S, kumar R, Gaharwar US, Rajamani P. PLGA-CTAB curcumin nanoparticles: Fabrication, characterization and molecular basis of anticancer activity in triple negative breast cancer cell lines (MDA-MB-231 cells). *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jun 5];94:944–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810532/>
 50. Pal S, Bhattacharyya S, Choudhuri T, Datta GK, Das T, Sa G. Amelioration of immune cell number depletion and potentiation of depressed detoxification system of tumor-bearing mice by curcumin. *Cancer Detect Prev*. 2005;29(5):470–8.
 51. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Denning K, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: Its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl. *Carcinogenesis*. 2002;23(1):143–50.
 52. Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJL, Kaptein A, Farrow S, et al. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF- κ B activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene*. 1999 Oct 28;18(44):6013–20.
 53. S B, B C. Toxicity prediction of compounds from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Aug 29];48(10):2951–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20667459/>
 54. Huang Y-P, Ma Y-S, Kuo C-L, Liao C-L, Chen P-Y, Peng S-F, et al. Demethoxycurcumin Suppresses Human Brain Glioblastoma Multiforme GBM 8401 Cell Xenograft Tumor in Nude Mice In Vivo. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 May 23 [cited 2021 Jun 5];22(11):5503. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22115503>. <https://doi.org/10.3390/ijms22115503><https://www.mdpi.com/journal/ijms>
 55. Curcio M, Cirillo G, Tucci P, Farfalla A, Bevacqua E, Vittorio O, et al. Dextran-curcumin nanoparticles as a methotrexate delivery vehicle: A step forward in breast cancer combination therapy. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jun 5];13(1):2. Available from: www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals
 56. Batiha GES, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, El-Hack MEA, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*. 2020 Mar 1;12(3).
 57. *Allium sativum* L. | Plants of the World Online | Kew Science [Internet]. [cited 2021 Aug 29]. Available from: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:528796-1>
 58. Khorshed Alam M, Obydul Hoq M, Shahab Uddin M. Medicinal plant *Allium sativum* = A Review. ~ 72 ~ *J Med Plants Stud*. 2016;4(6):72–9.
 59. All About Alliums [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://www.longfield-gardens.com/article/All-About-Alliums>
 60. Beneficios do Alho [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://belezaesaude.com/alho/>
 61. Goncagul G, Ayaz E. Antimicrobial Effect of Garlic (*Allium sativum*). *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* [Internet]. 2009 Dec 21 [cited 2021 Feb 2];5(1):91–3. Available

- from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1574-891X&volume=5&issue=1&spage=91>
62. View of Pharmacology and Chemistry of Garlic [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <http://advjbiomol.com/index.php/journal/article/view/7/2>
 63. Butt MS, Sultan MT, Butt MS, Iqbal J. Garlic: Nature's protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2009 Jun [cited 2021 Feb 19];49(6):538–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484634/>
 64. Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic. In: *Journal of Nutrition* [Internet]. American Institute of Nutrition; 2006 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484550/>
 65. Percival SS. Aged garlic extract modifies human immunity. *J Nutr* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Feb 2];146(2):433S–436S. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/146/2/433S/4584824>
 66. Arreola R, Quintero-Fabián S, Lopez-Roa RI, Flores-Gutierrez EO, Reyes-Grajeda JP, Carrera-Quintanar L, et al. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. Vol. 2015, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
 67. M C, D V, V K, N R, M S. Modulatory effects of garlic extracts on proliferation of T-lymphocytes in vitro stimulated with concanavalin A. *Phytomedicine* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 30];9(2):117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11995944/>
 68. Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, Creasy RA, Stanilka JM, Percival SS. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and $\gamma\delta$ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clin Nutr* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Feb 19];31(3):337–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280901/>
 69. A Z, A V, MS G. The effect of garlic consumption on Th1/Th2 cytokines in phytohemagglutinin (PHA) activated rat spleen lymphocytes. *Phytother Res* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Sep 4];23(4):579–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19107745/>
 70. Moutia M, Seghrouchni F, Abouelazz O, Elouaddari A, Jahid A Al, Elhou A, et al. *Allium sativum* L. regulates in vitro IL-17 gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2021 Aug 31];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041567/>
 71. Ross ZM, O'Gara EA, Hill DJ, Sleightholme H V., Maslin DJ. Antimicrobial properties of garlic oil against human enteric bacteria: Evaluation of methodologies and comparisons with garlic oil sulfides and garlic powder. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(1):475–80.
 72. Cutler RR, Wilson P. Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br J Biomed Sci*. 2004;61(2):71–4.
 73. (PDF) Allicin from Garlic, Effective in Controlling Several Plant Diseases, is a Reactive Sulfur Species (RSS) that Pushes Cells into Apoptosis [Internet]. [cited 2021 Jul 18]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/233754110_Allicin_from_Garlic_Effective_in_Controlling_Several_Plant_Diseases_is_a_Reactive_Sulfur_Species_RSS_that_Push

es_Cells_into_Apoptosis

74. Davis LE, Shen J, Royer RE. In vitro synergism of concentrated *Allium sativum* extract and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. *Planta Med.* 1994;60(6):546–9.
75. Diba A, Alizadeh F. In vitro and in vivo antifungal activity of *Allium hirtifolium* and *Allium sativum*. *Avicenna J Phytomedicine* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 18];8(5):465. Available from: [/pmc/articles/PMC6190248/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36190248/)
76. Pârvu M, Moș CA, Pârvu AE, Mircea C, Stoeber L, Roșca-Casian O, et al. *Allium sativum* extract chemical composition, antioxidant activity and antifungal effect against *mezerozyma guilliermondii* and *rhodotorula mucilaginosa* causing onychomycosis. *Molecules.* 2019;24(21).
77. Bhattacharyya M, Girish G V., Karmohapatra SK, Samad SA, Sinha AK. Systemic production of IFN- α by garlic (*Allium sativum*) in humans. *J Interf Cytokine Res* [Internet]. 2007 May [cited 2021 Feb 19];27(5):377–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17523869/>
78. Cancro colorretal: mortalidade | Hospital da Luz [Internet]. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/guia-de-saude/dicionario-de-saude/C/49/cancro-colorretal-mais-mortifero>
79. Altonsy MO, Andrews SC. Diallyl disulphide, a beneficial component of garlic oil, causes a redistribution of cell-cycle growth phases, induces apoptosis, and enhances butyrate-induced apoptosis in colorectal adenocarcinoma cells (HT-29). *Nutr Cancer* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Feb 19];63(7):1104–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916706/>
80. Ishikawa H, Saeki T, Otani T, Suzuki T, Shimosuma K, Nishino H, et al. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. In: *Journal of Nutrition* [Internet]. American Institute of Nutrition; 2006 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484572/>
81. Añibarro B, Fontela JL, De La Hoz F. Occupational asthma induced by garlic dust. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 19];100(6 Pt 1):734–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9438479/>
82. Friedman T, Shalom A, Westreich M. Self-inflicted garlic burns: Our experience and literature review. *Int J Dermatol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Feb 19];45(10):1161–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17040429/>
83. Sharangi AB. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) - A review. Vol. 42, *Food Research International*. Elsevier; 2009. p. 529–35.
84. Hayat K, Iqbal H, Malik U, Bilal U, Mushtaq S. Tea and Its Consumption: Benefits and Risks. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2015 Jun 7 [cited 2021 Feb 21];55(7):939–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915350/>
85. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze | Plants of the World Online | Kew Science [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:828548-1>
86. Chá [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.cienciaviva.pt/projectos/pulsar/cha.asp>
87. Spell One [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.spellone.com/agente/camellia-sinensis-cha-da->

india?fbclid=IwAR3qSVttgJ7JljUSrut6hyR_kA8tJDTtTA2XFjEcOuxGNAmIDjOPL4XYUwY

88. Download Green Tea HQ PNG Image | FreePNGImg [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: https://www.freepngimg.com/png/31908-green-tea?fbclid=IwAR3OQjcKs2N4vFIFzQseuCYCqTxcNrONjV-cEbSYunf-cmzGxmwhyh_pk98
89. Os segredos do chá [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://revistajardins.pt/os-segredos-do-cha/>
90. Chowdhury P, Barooah AK. Tea Bioactive Modulate Innate Immunity: In Perception to COVID-19 Pandemic [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2021 Feb 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193427/>
91. Wu D, Wang J, Pae M, Meydani SN. Green tea EGCG, T cells, and T cell-mediated autoimmune diseases. In: *Molecular Aspects of Medicine* [Internet]. 2012 [cited 2021 Mar 23]. p. 107–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299711000458>
92. Rowe CA, Nantz MP, Percival SS, Bukowski JF, Bukowski JF. Specific Formulation of *Camellia sinensis* Prevents Cold and Flu Symptoms and Enhances $\gamma\delta$ T Cell Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2021 Feb 21];26(5):445–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914132/>
93. Hong RK, Rajaiah R, Wu QL, Satpute SR, Tan MT, Simon JE, et al. Green tea protects rats against autoimmune arthritis by modulating disease-related immune events. *J Nutr* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Mar 20];138(11):2111–6. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/138/11/2111/4670030>
94. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms [Internet]. Vol. 4, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2013 [cited 2021 Mar 27]. p. 119–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.22913>
95. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to *Candida* infections [Internet]. Vol. 5, *EMBO Molecular Medicine*. 2013 [cited 2021 Mar 27]. p. 805–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emmm.201201678>
96. Hernández-Santos N, Gaffen SL. Th17 cells in immunity to *Candida albicans* [Internet]. Vol. 11, *Cell Host and Microbe*. 2012 [cited 2021 Mar 27]. p. 425–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931312812001278>
97. Rahayu RP, Prasetyo RA, Purwanto DA, Kresnoadi U, Iskandar RPD, Rubianto M. The immunomodulatory effect of green tea (*Camellia sinensis*) leaves extract on immunocompromised Wistar rats infected by *Candida albicans*. *Vet World* [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2021 Feb 21];11(6):765–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30034167/>
98. Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Sangiovanni E, Dos Santos A, Uberti F, Moro E, et al. Correlation Between Catechin Content and NF- κ B Inhibition by Infusions of Green and Black Tea. *Plant Foods Hum Nutr* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Mar 26];68(2):149–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11130-013-0354-0>
99. Yamaguchi K, Honda M, Ikigai H, Hara Y, Shimamura T. Inhibitory effects of (-)-

- epigallocatechin gallate on the life cycle of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Antiviral Res.* 2002;53(1):19–34.
100. Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Okaji Y, Yazawa K, Asakage M, et al. Epigallocatechin gallate, the main component of tea polyphenol, binds to CD4 and interferes with gp120 binding. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):951–7.
 101. Shirakami Y, Shimizu M. Possible mechanisms of green tea and its constituents against cancer [Internet]. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 Feb 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205425/>
 102. Bonkovsky Md HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*) [6]. Vol. 144, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2006. p. 68–71.
 103. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. Vol. 65, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009. p. 331–41.
 104. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate: The major causative agent of green tea-induced asthma. *Chest.* 1994;106(6):1801–5.
 105. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB. 1. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(4):443–451. doi:10.1016/j.bcp.2011.09.029. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 7];83(4):443–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.09.029>
 106. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013 May;3(5):337–52.
 107. *Nigella Sativa Flower*, HD Png Download - kindpng [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: https://www.kindpng.com/imgv/TwmJmRx_nigella-sativa-flower-hd-png-download/?fbclid=IwAR08tYkorS2RwiXrNyVPv--qVSpTJX91QI0vHXDVdoQ_-EqAzQ4ye0mmeoQ
 108. Black cumin - the aromatic pepper substitute - Saporidelmondo [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.saporidelmondo-blog.com/en/black-cumin-the-aromatic-pepper-substitute-2/?fbclid=IwAR1mUqzSAWgO65Uecj15oYRtmWth3VOd2EOB2wmd9KGC0Y0EpbYj68NrnX8>
 109. Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chem.* 1992 Jan 1;45(4):239–42.
 110. Majdalawieh AF, Hmaidan R, Carr RI. *Nigella sativa* modulates splenocyte proliferation, Th1/Th2 cytokine profile, macrophage function and NK anti-tumor activity. *J Ethnopharmacol.* 2010 Sep;131(2):268–75.
 111. Gheita TA, Kenawy SA. Effectiveness of *Nigella sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: Placebo controlled study. *Phyther Res.* 2012 Aug;26(8):1246–8.
 112. Umar S, Zargan J, Umar K, Ahmad S, Katiyar CK, Khan HA. Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. *Chem Biol Interact.* 2012 Apr 15;197(1):40–6.

113. Stemming the Superbug Tide [Internet]. OECD; 2018 [cited 2021 Jul 3]. (OECD Health Policy Studies). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide_9789264307599-en
114. Salem EM, Yar T, Bamosa AO, Al-Quorain A, Yasawy MI, Alsulaiman RM, et al. Comparative study of *Nigella Sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Jun 19];16(3):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616418/>
115. Hanafy MSM, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *J Ethnopharmacol*. 1991;34(2–3):275–8.
116. Aljabre SHM, Randhawa MA, Akhtar N, Alakloby OM, Alqurashi AM, Aldossary A. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol*. 2005 Oct 3;101(1–3):116–9.
117. Suboh SM, Bilito YY, Aburjai TA. Protective Effects of Selected Medicinal Plants against Protein Degradation, Lipid Peroxidation and Deformability Loss of Oxidatively Stressed Human Erythrocytes. *Phyther Res*. 2004 Apr;18(4):280–4.
118. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol*. 2000 Sep 1;22(9):729–40.
119. El-Dakhkhny M, Barakat M, Abd El-Halim M, Aly SM. Effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J Ethnopharmacol*. 2000 Sep 1;72(1–2):299–304.
120. Mahgoub AA. Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicol Lett*. 2003 Jul 20;143(2):133–43.
121. Salim EI. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L., in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Oncol Lett*. 2010 Sep;1(5):913–24.
122. Dollah MA, Parhizkar S, Latiff LA, Hassan MH Bin. Toxicity effect of *Nigella sativa* on the liver function of rats. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(1):97–102.
123. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine*. 2002;9(1):69–74.
124. M C, E C, M R, M R, C L. Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. *Molecules* [Internet]. 2018 Oct 26 [cited 2021 Aug 17];23(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373170/>
125. *Echinacea purpurea* (L.) Moench | Plants of the World Online | Kew Science [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:1174497-2>
126. *Echinacea purpurea* stock photos, royalty-free images, vectors, video [Internet]. [cited 2021 Aug 29]. Available from: https://stock.adobe.com/ee/search/images?filters%5Bcontent_type%3Aphoto%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Aillustration%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Azip_vector%5D=1&filters%5Bcontent_type%3Avideo%5D=0&filters%5Bcontent_type%3Atemplate%5D=0&filters%5Bcontent_type%3A3d%5D=0&filters%5Bcontent_type%3Aaudio%5D=0&filters%5Binclude_stock_enterprise%5D=0&filters%5Bis_editorial%5D=0&filters%5Bfree_collection%5D=0&filters%5Bcontent_type%3Aimage%5D=1&k=echinacea+purpurea&order=relevance&price%5B%24%5D=1&safe_search=1&search_

page=1&search_type=usertyped&acp=&aco=echinacea+purpurea&get_facets=0&asset_id=119934962

127. Echinacea purpurea seedling over white background - isolated Stock Photo - Alamy [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: https://www.alamy.com/stock-photo-echinacea-purpurea-seedling-over-white-background-isolated-39688028.html?pv=1&stamp=2&imageid=C8A8F054-4C4C-41BC-A596-492FE75C25AC&p=82236&n=0&orientation=0&pn=1&searchtype=0&IsFromSearch=1&srch=foo%3Dbar%26st%3D0%26pn%3D1%26ps%3D100%26sortby%3D2%26resultview%3DsortbyPopular%26npgs%3D0%26qt%3Dconeflower%2520echinacea%2520roots%2520echinacea%2520purpurea%26qt_raw%3Dconeflower%2520echinacea%2520roots%2520echinacea%2520purpurea%26lic%3D3%26mr%3D0%26pr%3D0%26ot%3D0%26creative%3D%26ag%3D0%26hc%3D0%26pc%3D%26blackwhite%3D%26cutout%3D%26tbar%3D1%26et%3D0x00000000000000000000%26vp%3D0%26loc%3D0%26imgt%3D0%26dtfr%3D%26dtto%3D%26size%3D0xFF%26archive%3D1%26groupid%3D%26pseudoid%3D%26a%3D%26cdid%3D%26cdsrt%3D%26name%3D%26qn%3D%26apalib%3D%26apalic%3D%26lightbox%3D%26gname%3D%26gtype%3D%26xstx%3D0%26simid%3D%26saveQry%3D%26editorial%3D1%26nu%3D%26t%3D%26edoptin%3D%26customgeoip%3D%26cap%3D1%26cbstore%3D1%26vd%3D0%26lb%3D%26fi%3D2%26edrf%3D0%26ispremium%3D1%26flip%3D0%26pl%3D&fbclid=IwAR3d5-w45jmKS-kElk1Lwjr846595ps9mCDJLMZEJ7tjeOU9vPC4ayns3Ng
128. Aarland RC, Bañuelos-Hernández AE, Fragoso-Serrano M, Sierra-Palacios E del C, León-Sánchez FD de, Pérez-Flores LJ, et al. Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of Echinacea purpurea and Echinacea angustifolia extracts. <https://doi.org/10.1080/1388020920161265989> [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Aug 28];55(1):649–56. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13880209.2016.1265989>
129. M S, G M, R V, M M-P. Which Plant Part of Purple Coneflower (Echinacea purpurea (L.) Moench) Should be Used for Tea and Which for Tincture? J Med Food [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Aug 28];22(1):102–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222488/>
130. J B, LA A, S G, JD P. Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., Echinacea purpurea (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol [Internet]. 2005 Feb 18 [cited 2021 Aug 28];57(8):929–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102249/>
131. B L, C S, GE G, H W, ML L-M. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1989 May 3 [cited 2021 Aug 18];81(9):669–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2785214/>
132. Senica M, Mlinsek G, Veberic R, Mikulic-Petkovsek M. Which plant part of purple coneflower (Echinacea purpurea (L.) Moench) should be used for tea and which for tincture? J Med Food. 2019 Jan 1;22(1):102–8.
133. JM B, AJ P, A R, CA W, V K, NB C, et al. Echinacea purpurea extracts modulate murine dendritic cell fate and function. Food Chem Toxicol [Internet]. 2010 May [cited 2021 Aug 29];48(5):1170–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20149833/>
134. Y L, Y W, Y W, B W, X C, X X, et al. Echinacea purpurea extracts promote murine

- dendritic cell maturation by activation of JNK, p38 MAPK and NF- κ B pathways. *Dev Comp Immunol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Aug 18];73:21–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263837/>
135. S P, MS L, S J, S L, O K, MH K, et al. Echinacea purpurea Protects Against Restraint Stress-Induced Immunosuppression in BALB/c Mice. *J Med Food* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Aug 26];21(3):261–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215298/>
 136. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and efficacy profile of Echinacea purpurea to prevent common cold episodes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2012;2012.
 137. SM S, M A, SR S, JB H. Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Aug 29];17(8–9):563–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20036523/>
 138. M S, NB C, DE G, GW E, CA W. Echinacea alkylamides inhibit interleukin-2 production by Jurkat T cells. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Aug 28];6(7):1214–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16714226/>
 139. Cruz I, Cheetham JJ, Arnason JT, Yack JE, Smith ML. Alkamides from Echinacea disrupt the fungal cell wall-membrane complex. *Eur J Integr Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 28];21:435–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.10.025>
 140. L T, J T, A M, LH S, P M. Antioxidant activity of cichoric acid and alkamides from Echinacea purpurea, alone and in combination. *Food Chem* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2021 Aug 29];101(1):74–81. Available from: <http://europepmc.org/article/AGR/IND43848522>
 141. K A-W, R B. Review and Assessment of Medicinal Safety Data of Orally Used Echinacea Preparations. *Planta Med* [Internet]. 2016 Oct 5 [cited 2021 Aug 18];82(1–2):17–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26441065/>