

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Plantas Medicinais com Ação Imunoestimulante

Margarida Moreira de Abreu Neves Fernandes

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade
dos Santos Serrano, Categoria Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Plantas Medicinais com Ação Imunoestimulante

Margarida Moreira de Abreu Neves Fernandes

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença
Trindade dos Santos Serrano, Categoria Professora Auxiliar

2021

Resumo

O sistema imunitário é um conjunto de células, tecidos e moléculas fundamental para a sobrevivência humana pois previne e erradica infecções potencialmente mortais, pelo que é tão importante estimulá-lo para que consiga cumprir com o seu objetivo de defesa.

As plantas medicinais são muito apreciadas em todo o mundo desde a antiguidade até à atualidade, sendo maioritariamente utilizadas na medicina tradicional, mas também na medicina complementar, na medicina herbal e na medicina convencional, e têm um papel fundamental no desenvolvimento de novos fármacos devido à sua forte composição em compostos fitoquímicos.

A sua procura por parte da população tem sido crescente nas diversas áreas da saúde, incluindo na imunomodulação. Para isso, têm sido investigadas, ao longo de várias décadas, inúmeras plantas com potencial imunomodulador contra doenças infecciosas, havendo enfoque em plantas medicinais com propriedades imunoestimulantes que ativam os mecanismos de defesa inespecíficos do corpo contra os agentes infecciosos, atuando como agentes promotores e profiláticos para uma resposta imunitária eficaz, quer ao nível da imunidade humoral quer da imunidade celular.

A presente monografia tem como objetivo principal descrever e estudar plantas com propriedades imunoestimulantes, tendo sido selecionadas duas espécies do género *Echinacea*, a *Echinacea purpurea*, porque tem sido sobejamente estudada, e a *Echinacea angustifolia*, que demonstra crescente potencial imunoestimulante. Estas espécies serão estudadas quanto aos compostos químicos identificados e estudos pré-clínicos e clínicos, bem como a sua toxicidade. No final serão também enumerados alguns produtos comercializados de *Echinacea purpurea*, nomeadamente suplementos alimentares, incluindo a legislação que lhes é aplicada.

Assim, concluiu-se que, além de todas as vantagens que as plantas medicinais têm na potenciação do sistema imunitário, estas podem também causar problemas de saúde, ser ineficazes, interagir com outros fármacos ou não serem seguras.

Por isso, o papel do farmacêutico é fundamental não só no estudo continuado destas plantas medicinais, na avaliação da qualidade, segurança e padronização dos produtos à base de plantas, mas também no aconselhamento ao utente, para que o uso dos

medicamentos à base de plantas e/ou suplementos alimentares seja feito de modo adequado e racional.

Palavras-chave: Sistema Imunitário; Imunoestimulação; Plantas Medicinais; Fitoterapia; *Echinacea*.

Abstract

The immune system is an intricate network of cells, tissues and molecules essential for human survival as it prevents and eradicates potentially deadly infections, which is why it is so important to stimulate it for the fulfilment of its defensive aim.

Medicinal plants are highly appreciated worldwide from the ancient times to the present, being mostly used in traditional medicine, but also in complementary medicine, herbal medicine and conventional medicine. They have a fundamental role in the development of new drugs due to its strong composition in phytochemical compounds.

Its demand by the population has been growing in various areas of health, including immunomodulation. For this, countless plants with immunomodulatory potential against infectious diseases have been investigated over several decades, focusing on medicinal plants with immunostimulatory properties that activate the body's nonspecific immunity against infectious agents, acting as promoter and prophylactic agents for an effective immune response, either in humoral or cellular immunity.

The primary aim of this monograph is to describe and study plants with immunostimulatory properties. Two species of the *Echinacea* genus have been chosen, *Echinacea purpurea*, because it has been extensively studied, and *Echinacea angustifolia*, which shows increasing immunostimulatory potential. These species will be studied for chemical compounds identified and pre-clinical and clinical studies, as well as their toxicity. At the end, some commercialized products of *Echinacea purpurea* will also be listed, namely food supplements, including the applied legislation.

Thus, it was concluded that, in addition to all the advantages that medicinal plants have in boosting the immune system, they can also cause health problems, be ineffective, interact with other drugs or be unsafe.

So, the role of the pharmacist is fundamental not only in the continuous study of these medicinal plants, in evaluating the quality, safety and standardization of herbal products, but also in advising the health care user, so that the use of herbal medicines and/or food supplements is made in a suitable and rational way.

Keywords: Immune system; Immunostimulation; Medicinal Plants; Phytotherapy; *Echinacea*.

Agradecimentos

Há tanto para dizer sobre uma aventura chamada Faculdade. Há tanto para recordar e para agradecer. Estes cinco anos foram autênticos anos de descoberta, conhecimento, aprendizagem, reconhecimento, estudo, socialização. Foram anos de batalha. E como se de uma batalha se tratasse houve vitórias e derrotas, risos e lágrimas, amizades e inimizades. Mas o que importa no final é lembrar que as vitórias culminaram na conclusão do curso, que se materializa nesta monografia, que as lágrimas agora são de felicidade e as amizades são o que levo para a vida.

Assim, resta-me agradecer à Professora Doutora Rita Serrano que tanto me ajudou na elaboração desta monografia, estando sempre disponível para me esclarecer e direcionar no caminho correto;

Aos meus pais por me amarem, apoiarem, motivarem e incentivarem para ser boa pessoa e boa profissional;

Ao meu noivo, por todo o seu amor, apoio e paciência ao longo destes anos;

À minha restante família, pelo encorajamento e confiança transmitidos;

Aos meus amigos pela confiança e orgulho que depositam em mim e na profissão farmacêutica.

À Farmácia do Cruzeiro que me proporcionou um estágio completo e enriquecedor, quer a nível pessoal quer a nível profissional, e que me motiva a ser uma boa Farmacêutica ao serviço do utente e em prol de saúde e bem-estar da comunidade, lutando contra a desinformação e primando por um serviço de qualidade baseado na ciência e no conhecimento.

Por todos vocês e com todos vocês sinto-me especial e abençoada. Foi um caminho e tanto!

O meu muito obrigada!

Abreviaturas

CD83 – marcador de células dendríticas maduras

CsA – ciclosporina A

CYP450 - citocromo P450

C3a, C3b e C9 – proteínas do complemento

DCs - células dendríticas

DNA – ácido desoxirribonucleico

dsRNA - RNA viral de cadeia dupla

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EPL AA - fração alquilamida de Echinacea

EPR - extrato de raiz de *E. purpurea*

GM-CSF - fator de estimulação de clones granulócito-macrófago

IFN- γ - interferão-gama

IgG - imunoglobulina G

IgM - imunoglobulina M

IL – interleucinas

LAK - atividade de células killer ativadas por linfoquina

LPS – lipopolissacarídeo ou endotoxina bacteriana

MHC - moléculas do complexo de histocompatibilidade

mRNA – ácido ribonucleico mensageiro

NADPH – complexo enzimático

NK – natural killer

NF κ B - fator de transcrição nuclear

NLRs - recetores NOD-like

NO - óxido nítrico

NOD – oligomerização de ligação a nucleótidos

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAMPs - padrões moleculares associados a patógenos

PBMC - células mononucleares do sangue periférico

PHA - proliferação induzida por mitogénio

PMA - acetato de forbol miristato

PRRs - recetores de reconhecimento de padrões

PS - polissacarídeos

RIG-I - gene I induzido pelo ácido retinoico

RLRs - recetores RIG-I-like

T_{FH} - linfócitos T helper foliculares

TGF- β – fator de crescimento transformante beta

T_H - linfócitos T helper

T_H - linfócitos T helper do tipo 1

T_{H2} - linfócitos T helper do tipo 2

T_{H17} - linfócitos T helper de tipo 17

TLRs - recetores toll-like

TNF- α - fator de necrose tumoral α

T_{REG} - linfócitos T reguladores

Índice

1. Introdução	11
2. Objetivos	13
3. Materiais e Métodos de Pesquisa	13
4. O Sistema Imunitário e a Imunoestimulação	15
5. A importância das Plantas Medicinais na vida humana.....	22
6. Plantas Medicinais	26
Gênero Echinaceae.....	27
6.1. <i>Echinacea angustifolia</i>	28
6.1.1. Descrição botânica	28
6.1.2. Compostos químicos identificados	30
6.1.3. Uso tradicional e Indicações atuais.....	33
6.1.4. Estudos pré-clínicos	33
6.1.5. Estudos clínicos	36
6.1.6. Toxicidade e efeitos adversos	38
6.2. <i>Echinacea purpurea</i>	39
6.2.1. Descrição botânica	39
6.2.2. Compostos químicos identificados	40
6.2.3. Uso tradicional e Indicações atuais.....	42
6.2.4. Estudos pré-clínicos	42
6.2.5. Estudos clínicos	45
6.2.6. Toxicidade e efeitos adversos	46
7. Produtos Comercializados e Legislação	47
8. Considerações Finais	49
Referências Bibliográficas	51
Anexos	59
A1. As diferenças entre Imunidade Inata e Imunidade Adquirida	59
A2. Tabelas resumo	60

Índice de Figuras:

Figura 1 – A Hematopoiese e os principais órgãos linfoides.....	16
Figura 2 – Imunidade Inata e Imunidade Adaptativa.....	19
Figura 3 – Imunidade Humoral e Imunidade Celular.	20
Figura 4 - Descrição botânica do gênero <i>Echinacea</i>	27
Figura 5 - <i>Echinacea angustifolia</i>	29
Figura 6 - Raízes e rizomas de <i>Echinacea angustifolia</i>	29
Figura 7 – Fibras de <i>Echinacea angustifolia</i> contendo fitomelanina e oleorresina da raiz, vistas com ampliação 400x com solução de hidrato de cloral acidificado ..	30
Figura 8 - Estrutura das alquilamidas	31
Figura 9 - Estrutura dos fenilpropanoides.....	31
Figura 10 - <i>Echinacea purpurea</i>	40
Figura 11 – Alcaloídes pirrolizidínicos.....	41

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Metabolitos Primários e Metabolitos Secundários e suas propriedades	60
Tabela 2 - Indicações terapêuticas e Posologias de <i>Echinacea angustifolia</i>	60
Tabela 3 - Indicações terapêuticas e Posologias de <i>Echinacea purpurea</i>	61
Tabela 4 – Alguns suplementos alimentares à base de <i>Echinacea purpurea</i> disponíveis no mercado em Portugal	62

1. Introdução

O sistema imunitário é uma rede de células altamente especializadas que previne infecções e doenças através da fagocitose, modulação e moderação de células estranhas e malignas. (1) No entanto, as interações fagócito-micróbio que funcionam como mecanismo de defesa do hospedeiro, por vezes podem estar envolvidas numa resposta excessiva e inapropriada que prejudica os tecidos do próprio hospedeiro e participa no desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas imunológicas ou não imunológicas, como as doenças autoimunes, alergias, alguns cânceros, entre outros. (2)

Os fármacos que atuam nestes casos são, na sua maioria, imunoestimulantes ou imunossuppressores citotóxicos, provenientes de síntese orgânica ou de agentes biológicos como citocinas ou anticorpos, porém atuam num só alvo ou via, tendo por isso sucesso limitado e diversas reações adversas. (2)

A utilização de plantas medicinais no tratamento de doenças e a sua prevenção remontam aos primórdios da humanidade, em que o seu uso se baseava na experiência. No entanto, com a evolução do conhecimento em botânica, farmácia entre outras áreas de estudo relevantes, o uso de plantas medicinais deixou de ser empírico, e passou a ser baseado em factos científicos como ensaios farmacológicos e estudos pré-clínicos e clínicos. (3)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial usa plantas medicinais e outros medicamentos tradicionais na sua saúde primária. (4)

Assim, o interesse em plantas medicinais e extratos dessas plantas na comunidade científica cresceu devido ao aumento da eficiência de novos medicamentos à base de plantas, incluindo a sua capacidade de lidar com doenças infecciosas como a varíola, e à crescente consciencialização dos consumidores sobre o uso de produtos naturais. (1, 2, 5)

As plantas medicinais que são ricas em compostos químicos, como os flavonoides, vitamina C e carotenoides, permitem a potenciação do sistema imunitário, promovendo a atividade dos linfócitos, aumentando a fagocitose e induzindo a produção de interferão, atuando como agentes cruciais na modulação do sistema imunitário e

consequentemente na prevenção de infecções. (6) As Echinaceas serão o foco desta monografia, porque estão entre as plantas medicinais mais vendidas e amplamente usadas enquanto imunoestimulantes. (7)

2. Objetivos

Esta monografia tem como objetivos definir o que é a imunoestimulação, elaborando uma síntese sobre o sistema imunitário, elucidar sobre a importância das plantas medicinais, nomeadamente algumas espécies do género *Echinacea*, focando nas suas propriedades imunoestimulantes, através dos compostos químicos identificados e estudos pré-clínicos e clínicos, bem como a sua toxicidade, e enumerar alguns produtos comercializados, quer medicamentos à base de plantas quer suplementos alimentares, incluindo a legislação que lhes é aplicada.

3. Materiais e Métodos de Pesquisa

Para a realização da presente monografia intitulada de Plantas Medicinais com ação imunoestimulante, foi efetuada primeiramente uma pesquisa bibliográfica de inúmeros artigos de diversas bases de dados científicas online como PubMed, b-on, ScienceDirect, Elsevier, Scielo entre outras, para com isso conseguir definir o espectro e abrangência da monografia, definindo quais as plantas medicinais que deveriam ser abordadas face ao tema da imunoestimulação. Assim, foram selecionadas as espécies *Echinacea angustifolia* e *Echinacea purpurea*, não só por serem plantas bem estudadas e com aplicações concretas na área da imunoestimulação (medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares), como também por serem sobejamente conhecidas pela população no geral.

Após esta pesquisa mais generalista, foram selecionados os artigos previamente encontrados com maior relevância como também foi efetuada nova pesquisa bibliográfica mais pormenorizada das espécies em questão, onde foi possível obter as monografias dessas mesmas plantas medicinais, disponibilizadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Foi ainda possível obter um estudo recente da OMS de 2019, para providenciar alguns dados estatísticos da utilização da fitoterapia como medicina complementar, bem como informação relevante sobre medicamentos à base de plantas disponível no site do Infarmed.

Em segundo lugar, recorreu-se não só a artigos como também a livros conceituados na área da Imunologia para definir Sistema Imunitário e realizar toda a revisão bibliográfica associada a esse ponto da monografia.

Toda a pesquisa foi feita maioritariamente em inglês, sendo que alguns termos de pesquisa incluíram palavras-chave como: immunostimulation, immune system, medicinal plants, boosting the immune system, phytotherapy, entre outras.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos que analisam as propriedades das plantas medicinais com ação imunoestimulante, por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*. Como critério de exclusão foram eliminados todos os artigos anteriores ao ano 2000, para que a monografia se encontre atualizada e baseada em estudos o mais recente possíveis.

4. O Sistema Imunitário e a Imunoestimulação

O sistema imunitário define-se como o conjunto de células, tecidos e moléculas que medeia a resistência a infeções, e a resposta coordenada dessas células e moléculas aos agentes infecciosos (patógenos) denomina-se resposta imunitária. Com base nesta definição, a função fisiológica mais relevante e fundamental do sistema imunitário é prevenir e erradicar as infeções. (8)

Sendo altamente adaptável, complexo e dinâmico, o sistema imunitário defende o organismo contra uma enorme diversidade de patógenos, como vírus, bactérias, fungos e parasitas, ativando assim mecanismos de reconhecimento e destruição para combater esses agentes infecciosos. (9)

No entanto, apesar do seu sistema imunitário, o ser humano sofre de doenças infecciosas, principalmente na juventude. Tal deve-se ao facto de o sistema imunitário demorar algum tempo a gerar uma resposta imunitária forte e adequada face ao microrganismo invasor, o que proporciona ao invasor tempo de se multiplicar e causar doença. Assim, para gerar imunidade ao indivíduo e consequentemente proteção futura da doença, o sistema imunitário deve primeiro combater o microrganismo invasor, o que coloca o indivíduo em maior risco durante a primeira infeção por esse microrganismo e que, na ausência de cuidados de saúde, está na base da mortalidade infantil observada nos países em desenvolvimento. O sistema imunitário é então fundamental para a sobrevivência humana. (10)

O sistema imunitário humano é composto principalmente por dois tipos de órgãos linfoides, os órgãos linfoides primários e os órgãos linfoides secundários. Os **órgãos linfoides primários**, como a medula óssea e o timo, são os locais onde se desenvolvem, diferenciam e maturam as células imunitárias a partir dos seus precursores. A medula óssea é o local de eleição da hematopoiese no adulto, que corresponde à formação e diferenciação das células sanguíneas, através da manutenção das células estaminais hematopoiéticas ao longo da vida e diferenciação em outras células como podemos observar na Figura 1. O timo, localizado atrás do coração, é o local de maturação das células T em linfócitos CD4+ e CD8+. Os **órgãos linfoides secundários**, como o baço, os nódulos linfáticos e outros tecidos especializados, são os locais onde os linfócitos maduros se diferenciam em efector e célula de memória, ao contactar pela primeira vez

com o antígeno. O baço, localizado na parte superior esquerda da cavidade abdominal, organiza a primeira resposta imune dos patógenos de transmissão sanguínea. Os nódulos linfáticos são órgãos altamente especializados que regulam a resposta imunitária. Outros tecidos que também são importantes para o sistema imunitário são a pele e as mucosas como a mucosa digestiva, respiratória e urogenital, que funcionam como barreiras para os patógenos que penetram os tecidos epiteliais, desencadeando uma resposta imune inata e adaptativa. Por último, podemos ainda referir outro conjunto de órgãos que atuam na defesa do organismo, **os órgãos linfoides terciários**, que são sítios de infecção e que podem desenvolver microambientes linfoides, como o cérebro, fígado e pulmões. (1, 8 e 9)

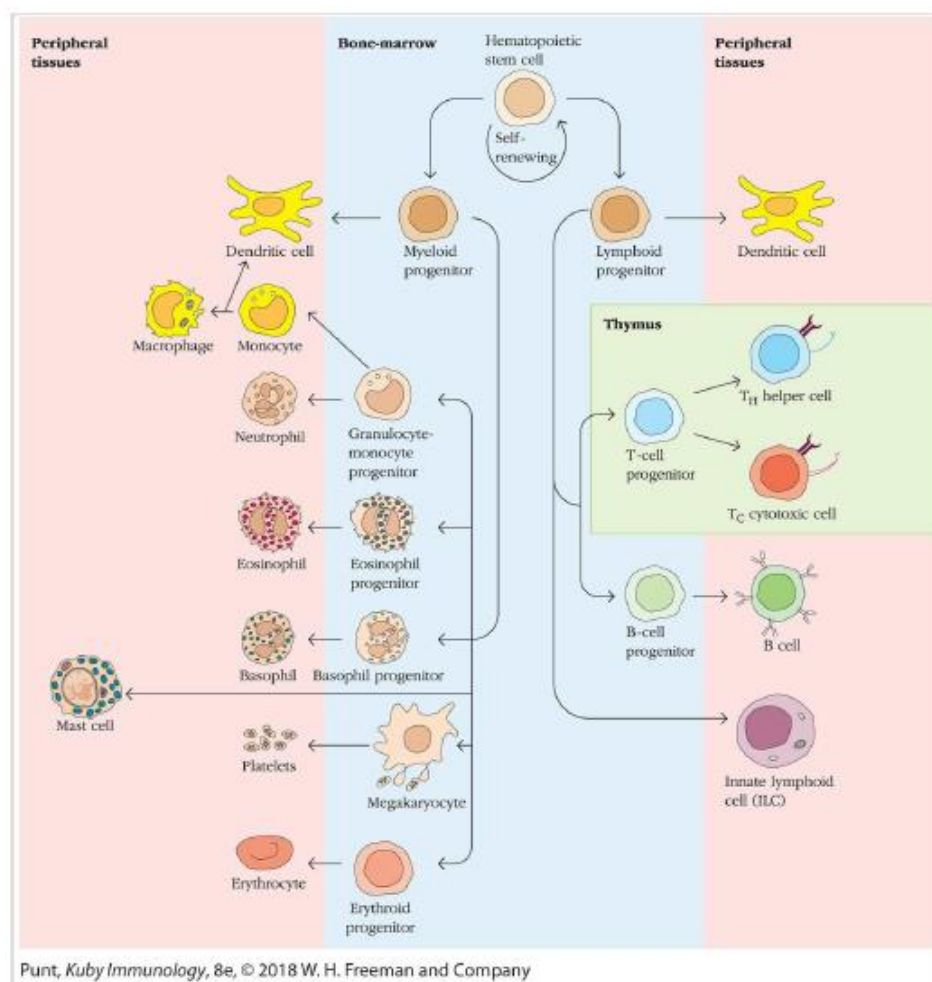


Figura 1 – A Hematopoiese e os principais órgãos linfoides. (9)

O sistema imunitário compreende dois sistemas interligados de resposta, a inata e a adaptativa.

A **imunidade inata** ou **inespecífica** inclui quer mecanismos moleculares quer celulares, como barreiras físicas (por exemplo, o epitélio da pele) e químicas (por exemplo, antibióticos naturais presentes no epitélio), cujo objetivo é prevenir a infecção ou eliminar rapidamente invasores comuns através de um rápido reconhecimento e subsequente fagocitose ou destruição do patógeno. (8) Os patógenos produzem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que são reconhecidos pelo hospedeiro, através dos recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), que estão expressos em todos os tipos de leucócitos mieloides (monócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, basófilos, células dendríticas), bem como nos três tipos de linfócitos (células B, células T e células NK), enumerados na Figura 2. (2, 9, 11) São exemplos de PRRs os recetores de DNA, que se ligam ao DNA bacteriano ou viral, os recetores NOD-like (NLRs), que se ligam aos PAMPs intracelulares dos patógenos citosólicos e ativam a resposta inata benéfica e a resposta inflamatória, os recetores RIG-I-like (RLRs), que são RNA helicases que atuam como PRRs citosólicas e reconhecem RNA viral de cadeia dupla (dsRNA) e os recetores toll-like (TLRs), que iniciam uma resposta inata face a patógenos extracelulares, ligando-se a diferentes PAMPs, ativando assim diferentes vias de sinalização. (9)

Quanto aos diversos tipos de células que atuam neste tipo de resposta imunitária, é importante destacar algumas e suas respetivas funções. As células apresentadoras de antígenos e macrófagos têm um papel essencial na citotoxicidade mediada por células anticorpo-dependentes, secreção de citocinas, produção de óxido nítrico (NO), apresentação de antígenos, processamento e fagocitose do patógeno, durante todas as fases da imunidade inespecífica. As células dendríticas são responsáveis pela ativação das células naïve B de memória e naïve T. Durante as várias fases de diferenciação destas células, as células *natural killer* (NK) atuam na imunidade inata e são reguladas, levando a respostas imunes específicas e naturais através da produção de fatores de necrose tumoral α (TNF- α), interferão- γ (IFN- γ) e fator de estimulação de clones granulócito-macrófago (GM-CSF). (2)

Por último, o complemento funciona como o terceiro pilar da imunidade inata e é definido como um conjunto de proteínas séricas preexistentes que se ligam a estruturas associadas ao patógeno e que iniciam uma cascata de identificação e uma série de eventos para a destruição do patógeno, sendo por isso considerada a primeira linha altamente eficaz na defesa do organismo. (9) Os componentes do complemento C3a e C3b são ativados pelo C9, amplificando e mediando a resposta imunitária. (2, 8)

Assim, os mediadores principais do sistema imunitário associados à imunidade inata são as citocinas, as proteínas de fase aguda, os macrófagos, os monócitos, o complemento e os neutrófilos. (2)

A **imunidade adaptativa**, também designada de imunidade **específica** ou **adquirida**, envolve diferenciação dos linfócitos B e T, levando mais tempo a responder, no entanto é muito mais antigénio-específica. Esta lentidão na resposta deve-se ao facto de existirem poucas células com o recetor perfeito: os recetores dos antigénio-específicos nos linfócitos B e T que são gerados via rearranjo de DNA, mas também ao facto de haver seleção e proliferação dos linfócitos T e B depois da exposição ao antigénio, tornando-os normalmente aptos a resolver a infeção. (9) A ação fagocítica das células mieloides e dos linfócitos T citotóxicos é potenciada pelos linfócitos T helper do tipo I (T_H1), que produzem $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$ e IL-2 e os linfócitos T helper do tipo II (T_H2), que são mediadores da imunidade humoral, produzem IL-4, IL-5 e IL-10, categorizados pela produção de anticorpos mediada pelos linfócitos B. As toxinas e microrganismos são neutralizados depois da ligação com os anticorpos, tendo estes a capacidade de opsonizar diferentes patógenos, imobilizar bactérias e ativar a destruição de microrganismos pelos fagócitos via ativação de proteínas do complemento. (2, 12)

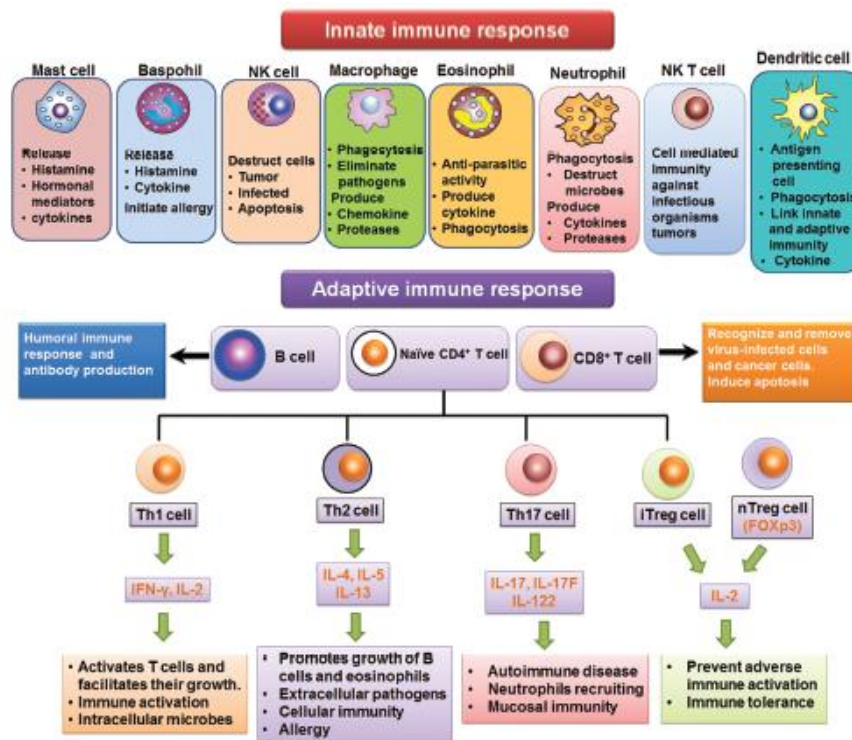


Figura 2 – Imunidade Inata e Imunidade Adaptativa. (2)

A imunidade adaptativa pode ser ainda diferenciada em dois tipos, denominados de imunidade humoral e de imunidade mediada por células, que são mediadas por diferentes células e moléculas e que defendem o hospedeiro de microrganismos extracelulares e intracelulares, respetivamente. (8) Na **componente humoral** ou **imunidade humoral**, o combate aos patógenos é feito via anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B e podem ser encontrados nos fluidos corporais. Os linfócitos B ao interagirem com os antígenos (proteínas estranhas), diferenciam-se em células secretoras de anticorpos. Estes anticorpos ligam-se aos antígenos ou ao agente infeccioso, permitindo a eliminação do antígeno do corpo, como se pode observar no lado esquerdo do esquema da Figura 3. Em certos casos, quando os anticorpos são transferidos entre indivíduos gera-se uma imunidade passiva, como são exemplo os recém-nascidos que beneficiam deste tipo de imunidade devido à presença dos anticorpos nos fluidos corporais da mãe. A **componente celular** ou **imunidade mediada por células**, envolve os linfócitos T patógeno-específicos, que podem atuar diretamente sobre o agente infeccioso, erradicando-o, ou ajudando outras células nesse processo incluindo a secreção de mensageiros solúveis (citocinas), como se pode observar no lado direito do esquema da Figura 3. Os linfócitos T têm recetores que

reconhecem apenas partes de antígeno processadas (péptidos) ligadas às proteínas da membrana celular chamadas de moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC). Estas MHC subdividem-se em MHC de classe I e MHC de classe II. Estes linfócitos T também se subdividem em 2 tipos principais, os linfócitos T helper (T_H), que exibem células $CD4^+$ e reconhecem o antígeno em conjunto com o MHC de classe II, e os linfócitos T citotóxicos (T_C), que exibem células $CD8^+$ e reconhecem o antígeno em conjunto com o MHC de classe I. Estes linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$ apresentam-se no organismo numa fração de 2:1, e quando há alterações na mesma, por norma indica imunodeficiência, doença autoimune, envelhecimento e inflamação. Os linfócitos $CD4^+$ ainda se subdividem em linfócitos T helper de tipo 1 (T_{H1}) e tipo 17 (T_{H17}), que regulam a resposta imune face a patógenos intracelulares, e os linfócitos T helper de tipo 2 (T_{H2}) e linfócitos T helper foliculares (T_{FH}), que regulam a resposta imune face a patógenos extracelulares como bactérias e parasitas. Todos os subtipos de linfócitos T_H $CD4^+$ produzem diferentes tipos de citocinas e ativam outras células T, células B, macrófagos e outras células para participar na resposta imunitária. Ainda existe um outro subtipo de linfócitos T_H $CD4^+$, os linfócitos T reguladores (T_{REG}), que inibem a resposta imunitária. (9)

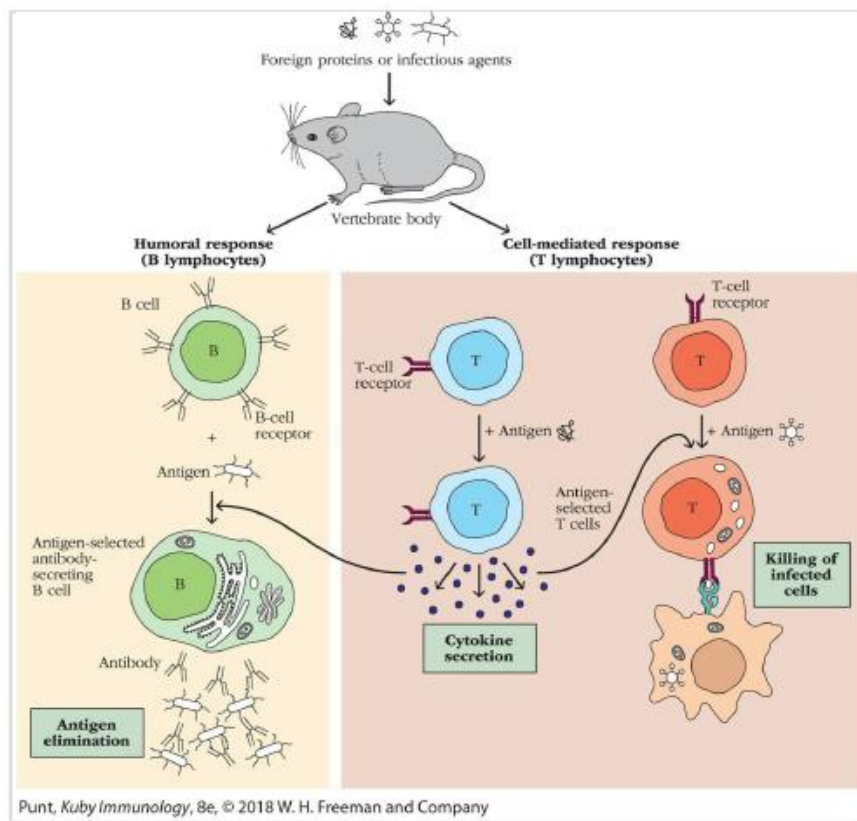


Figura 3 – Imunidade Humoral e Imunidade Celular. (9)

Assim, com o objetivo de potenciar ou suprimir o sistema imunitário, têm sido investigadas nos últimos anos inúmeras plantas com potencial imunomodulador contra doenças infecciosas e neoplásicas. (7) Os Imunomoduladores são substâncias biológicas ou sintéticas que estimulam, suprimem ou modulam qualquer aspecto do sistema imunitário, sendo por isso classificados clinicamente em três categorias, os imunoadjuvantes, os imunossupressores e os imunostimulantes. (13) No entanto, na perspectiva da Fitoterapia Ocidental, os medicamentos à base de plantas que atuam no sistema imunitário podem ser classificados como adaptógenos e imunostimulantes, ou ambos. Os Adaptógenos ou Imunoadjuvantes incluem substâncias que aumentam a resistência do corpo a agressores físicos, químicos ou biológicos enquanto os Imunostimulantes, em oposição aos imunossupressores, ativam os mecanismos de defesa inespecíficos do corpo contra os agentes infecciosos, nomeadamente agentes bacterianos e virais, ou contra células neoplásicas. Geralmente, afirma-se que os imunostimulantes à base de plantas têm efeitos mínimos na resposta imunitária normal, no entanto podem ajudar a retificar uma resposta imunitária mediada por células moderadamente comprometidas, atuando como agentes promotores e profiláticos. (7, 13)

A Fitomedicina surge assim como uma terapêutica baseada em plantas, partes de plantas ou substâncias derivadas de plantas, sendo geralmente considerada como uma medicina alternativa, e que pode ser preventiva e curativa ou terapêutica. (7, 14)

Através de estudos de fitomedicina, alguns extratos de plantas aparentam afetar a imunidade humoral, mas principalmente aparentam potenciar a imunidade celular, em voluntários saudáveis. (7, 13) As alterações que ocorrem na imunidade humoral incluem efeitos mitogénicos nos linfócitos B, aumentando a proliferação e produção de tipos de anticorpos específicos, e na imunidade celular essas alterações são medidas em termos de número e atividade de células *natural killer* (NK), atividade de células killer ativadas por linfoquina (LAK), ativação de macrófagos, atividade fagocítica e proliferação de subconjuntos específicos de linfócitos T. (7)

5. A importância das Plantas Medicinais na vida humana

As plantas medicinais são exploradas desde a antiguidade, sendo muito apreciadas em todo o mundo como uma fonte rica de agentes terapêuticos na prevenção e tratamento de doenças. (15)

Com base na História, o Homem explorou a natureza por dois motivos principais: como alimento para sobreviver e usou as plantas para aliviar a dor e tratar doenças. Inicialmente as plantas eram usadas com base na experiência, mas ao longo dos anos, a evolução científica permitiu ao Homem descobrir a causa das doenças e assim atuar sobre elas de forma mais específica e direcionada. Com o aparecimento da iatroquímica¹ no século XVI, pelas mãos de Paracelso, certos fármacos começaram a ser preparados quimicamente a partir de plantas e substâncias minerais. Já no início do século XIX, o conhecimento e uso das plantas medicinais sofreu uma larga valorização, com a descoberta, substanciação e isolamento dos alcaloides da papoila em 1806, e mais tarde de outras plantas, bem como o isolamento dos glicosídeos, o que levou ao início da farmácia científica. Com a evolução dos métodos químicos foi possível isolarem-se outras substâncias fitoterápicas como taninos, saponinas, óleos etéricos, vitaminas, hormonas, entre outros. No final do século XIX e início do século XX, as plantas medicinais como terapia foram postas em causa devido aos processos de secagem usados, que podiam pôr em causa a qualidade das substâncias extraídas. Assim, foram propostos métodos de estabilização para plantas medicinais frescas, principalmente aquelas com componentes medicinais lábeis. No entanto, em meados do século XX, a síntese de fármacos trouxe mais facilidade na obtenção quer do fármaco em si, quer do efeito desejado, logo o uso de plantas medicinais entrou em rápido declínio. Este declínio deveu-se não necessariamente porque as plantas medicinais eram ineficazes, mas também porque não eram tão economicamente lucrativas quanto os novos fármacos sintéticos. (15, 16)

Todavia, atualmente, a procura de medicamentos à base de plantas, produtos de saúde, suplementos alimentares e cosmética, fez ressurgir o interesse nas plantas, quer nos

¹ Baseava-se no estudo do funcionamento do organismo humano a partir de reações químicas.

países em desenvolvimento quer nos países desenvolvidos. Existem diversas razões apontadas para este crescente interesse e reconhecimento nas plantas medicinais por parte do público, como a) a crença errada de que as plantas são produtos não tóxicos, com poucos efeitos adversos e são de fácil aquisição a preços adequados; (15) b) várias reivindicações sobre a eficácia e efetividade das plantas medicinais; c) preferência dos consumidores por terapias naturais e em medicinas alternativas; d) insatisfação com os resultados obtidos pela medicina convencional e crença de que os medicamentos à base de plantas possam ser mais eficazes no tratamento de doenças ainda intratáveis pela medicina convencional; e) melhorias na qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos à base de plantas devido ao desenvolvimento da ciência e da tecnologia; f) os doentes pensam que o médico não fez o diagnóstico correto e procuram os fármacos fitoterápicos como uma outra solução; g) ser passível de automedicação. (4)

Tendo em conta o último motivo pelo qual tem havido um crescente interesse nas plantas medicinais, acima enumerado, a automedicação surge então porque a) os pacientes sentem-se desconfortáveis a expor os seus problemas e têm medo de falta de confidencialidade face aos seus problemas de saúde; b) medo de diagnóstico errado e consequentemente tratamento incorreto devido à não-especificidade de sintomas dos doentes; c) falta de tempo para consultar um médico. (4). É, no entanto, importante realçar que, além da automedicação, muitas plantas medicinais são usadas por recomendação de um médico ou farmacêutico. (16) Os medicamentos fitoterápicos tornam-se particularmente atraentes quando a capacidade natural do corpo para a autorreparação, nas condições adequadas, é enfatizada. Esta ênfase ganha ainda mais relevo quando associada a estratégias de marketing dos vários fabricantes de medicamentos fitoterápicos e representantes de vendas, o que permitiu colocar estes produtos de saúde no centro das atenções. (4)

Contudo, além do potencial promissor e da ampla utilização, algumas plantas podem causar problemas de saúde, ser ineficazes, interagir com outros fármacos ou não serem seguras devido à sua toxicidade, porque muitas permanecem não testadas e o seu uso não é monitorizado. Isto torna não só o conhecimento de potenciais efeitos adversos muito limitado (fraca notificação) como também a difícil identificação de tratamentos mais eficazes, o que torna a promoção e uso racional de fármacos fitoterápicos mais complicados. (4, 15, 16) Por isso, é fundamental fazer-se a avaliação da qualidade dos medicamentos e padronização dos produtos à base de plantas para avaliar a

concentração das suas substâncias ativas e devem também realizar-se estudos de segurança. (15, 16)

As plantas medicinais como fonte de ingredientes fitoquímicos têm por isso um papel fundamental no desenvolvimento de novos fármacos. Foi estabelecido cientificamente que todas as partes das plantas têm propriedades medicinais incluindo raízes, caules, folhas, flores, frutos e sementes. Os fármacos fitoterápicos estão disponíveis em diversas formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos, pós, extratos, ou em plantas frescas ou secas. (16) Assim, uma planta medicinal é “qualquer planta que, num ou mais dos seus órgãos, contenha substâncias que podem ser utilizadas para fins terapêuticos ou que são precursoras para a síntese de medicamentos úteis. Esta descrição permite distinguir entre plantas medicinais cujas propriedades terapêuticas e constituintes foram cientificamente comprovados, e plantas consideradas plantas medicinais, mas que ainda não foram submetidas a um estudo científico aprofundado.” (3)

A aplicação das plantas medicinais é baseada principalmente na medicina tradicional, mas também na medicina complementar, na medicina herbal e na medicina convencional (16), sendo por isso importante definir e diferenciar cada uma delas. Segundo a OMS, a **medicina tradicional** define-se como a junção de conhecimento, habilidade e prática baseada em teorias, crenças e experiências indígenas de diferentes culturas, explicável ou não, usada na manutenção da saúde e na prevenção, diagnóstico, melhoramento ou tratamento de uma doença física ou mental, utilizando as plantas como medicamento. Como exemplos de medicina tradicional de diferentes culturas e civilizações temos a Ayurveda (Índia), Ocidental, Chinesa, Kampo (Japão), Greco-Árabe e Unani-Tibb (Sul da Ásia), sendo de destacar a Medicina Ayurveda, pois a sua *Materia Medica* é direcionada para fármacos que potenciam o sistema imunitário. (13, 17) Uma adaptação da medicina tradicional é a **medicina complementar ou alternativa**, que se define como um amplo conjunto de práticas de saúde que não fazem parte da tradição do próprio país ou da medicina convencional e não estão totalmente integradas no sistema de saúde dominante. É usada alternadamente com a medicina tradicional em alguns países. (15, 17)

A **medicina herbal** ou **fitomedicina** é um ramo da medicina tradicional que inclui plantas, preparações de plantas e produtos medicinais como substâncias ativas, sendo

estas apenas usadas para fins terapêuticos ou medicinais na cura de doenças ou na melhoria da saúde humana. (15, 17) Segundo a escala farmacodinâmica da fitomedicina, os fármacos são classificados em três tipos principais: os fármacos fitoterápicos com eficácia comprovada com substâncias ativas e doses conhecidas; os fármacos fitoterápicos com eficácia esperada, mas com necessidade de padronização das substâncias ativas e os fármacos fitoterápicos com eficácia incerta mas quando usados no tratamento de doenças comuns, devem ser usados como documentado pela medicina tradicional. (15, 18) Parte da eficácia limitada deve-se à má absorção dos produtos à base de plantas com administração oral. (16)

Já a **medicina convencional**, também denominada de **medicina alopática** ou **biomedicina**, consiste num sistema no qual os médicos e outros profissionais de saúde, como farmacêuticos, enfermeiros e terapeutas, tratam os sintomas e as doenças usando fármacos, radiações ou cirurgia. (19)

Assim, devido ao largo espectro de atuação das plantas medicinais nos vários tipos de medicina bem como o crescente interesse da população face a produtos de saúde “naturais”, o que equivale, segundo a OMS, a 80% da população mundial a usar plantas medicinais nos seus cuidados de saúde primários, a indústria farmacêutica tem investido intensamente em estudos químicos, farmacológicos e clínicos, levando à descoberta de novos fármacos fitoterápicos. As substâncias ativas de muitas plantas foram então testadas contra certas doenças reivindicadas pela medicina tradicional. (16) Neste sentido, a OMS considera a Medicina Tradicional e Complementar um importante recurso de saúde que deveria ser mais valorizado, principalmente na prevenção e manutenção do estilo de vida relacionado com as doenças crónicas e com a população em envelhecimento, pelo que definiu estratégias para a promoção destes tipos de medicina, principalmente nos países em desenvolvimento, o que está intimamente relacionado com uma adequação do uso de plantas medicinais nos problemas de saúde. (4, 20)

Em Portugal, a legislação para “terapias não convencionais” teve início em 2003 e atualmente inclui acupuntura, quiropraxia, homeopatia, naturopatia, osteopatia, medicina tradicional chinesa e **fitoterapia**. (20, 21) A legislação específica dos fármacos fitoterápicos será abordada em detalhe na presente monografia, no capítulo 7. Produtos Comercializados e Legislação.

Nas plantas medicinais, os efeitos farmacológicos são devidos à presença de metabolitos, que se classificam como metabolitos primários e metabolitos secundários, sendo que a eficácia terapêutica das plantas é obtida através dos metabolitos secundários ou fitocomponentes, que são as substâncias farmacologicamente ativas e exploradas como fármacos. O uso destes fitocomponentes tem reduzido o risco de muitas doenças como doenças cardiovasculares, hepatorreais, neurodegenerativas, diabetes e cancro. (15)

Na Tabela 1 do Anexo A2, encontram-se identificados alguns metabolitos primários e secundários e respetiva aplicação e/ou propriedades mais comuns.

6. Plantas Medicinais

Com base na definição de planta medicinal e como anteriormente mencionado, o número de pessoas que usa plantas medicinais como automedicação tem vindo a aumentar, devido ao facto de as considerarem com alta margem de segurança. Esta percentagem é maior na Europa, principalmente na Alemanha, onde a procura de plantas medicinais e a aceitação destas por parte dos profissionais de saúde tem aumentado exponencialmente. O género *Echinacea* estão entre as plantas medicinais mais largamente usadas. (7)

Neste capítulo, pretende-se abordar com detalhe as espécies que foram seleccionadas devido às suas ações imunoestimulantes, descrevendo-as botanicamente, indicando o seu uso tradicional, os compostos químicos identificados que conferem ou não ação terapêutica, os estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, incluindo os ensaios farmacológicos e os ensaios farmacocinéticos, os estudos clínicos, quer em indivíduos saudáveis (ensaios clínicos de Fase 1), quer em populações especiais (ensaios clínicos de Fases 2 e 3) e a toxicidade associada aos efeitos adversos na fase de pós-comercialização (ensaios clínicos de Fase 4), seguindo assim, o ciclo de vida do medicamento.

Gênero *Echinacea*

O gênero *Echinacea* pertence à família Asteraceae ou Compositae e apresenta algumas características que são comuns entre todas as espécies do seu gênero. (7, 22) São herbáceas com partes floridas perenes e resistentes com caules simples ou ramificados. As flores que se apresentam em disco e que terminam em espinhos são férteis, ao passo que as flores caídas com 2 ou 3 dentes na sua extremidade são inférteis. As suas folhas são ovais ou lanceoladas, dentadas ou não, pubescentes ou lisas. As raízes podem ser axiais únicas ou fibrosas. Esta breve descrição botânica do gênero *Echinacea* encontra-se ilustrada na Figura 4. (23)

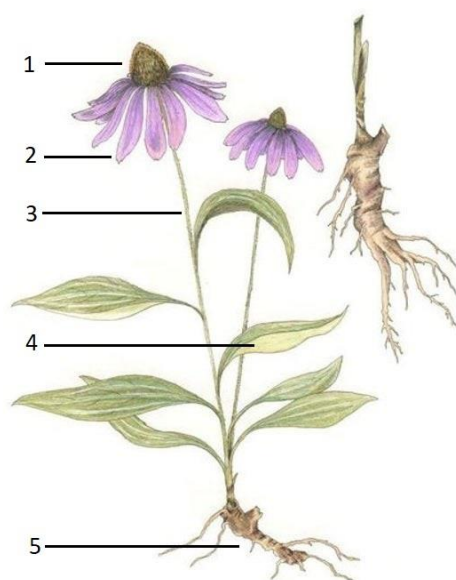


Figura 4 - Descrição botânica do gênero *Echinacea* (24)

Legenda da Figura 4:

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1 – Flores férteis em disco | 4 – Folhas lanceoladas, pubescentes ou lisas |
| 2 – Flores inférteis | 5 – Raiz axial única |
| 3 – Caule simples ou ramificado | |

É endêmico da América do Norte e foi usado pela primeira vez pelos nativos americanos na região das Grandes Planícies e posteriormente adotado pelos seus colonizadores, (7) sendo que a história de uso de *Echinacea* como imunomodulador remonta a 1913, quando von Unruh publicou um relatório sobre aumento da fagocitose de bactérias da tuberculose após injeções intramusculares de uma mistura de *Echinacea*

angustifolia e *Inula helenium*. (22, 25) Durante o século XX, os cientistas alemães lideravam muitos estudos e investigações sobre o gênero *Echinacea*, levando a que a Alemanha atualmente seja um dos países europeus com mais produtos fitoterápicos no mercado contendo *Echinacea* (mais do que 800) e mais de 3 milhões de prescrições médicas anuais contendo *Echinacea*. (22, 26) As preparações de *Echinacea* são conhecidas pelas suas propriedades imunoestimulantes e estão entre os suplementos dietéticos mais usados na Europa e nos Estados Unidos, nomeadamente na forma de extratos hidroalcoólicos de *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia* e *Echinacea pallida*. (7, 26)

Na presente monografia, as duas espécies selecionadas foram a *Echinacea purpurea*, porque tem sido sobejamente estudada, e a *Echinacea angustifolia*, que mesmo tendo menos estudos, demonstra crescente potencialidade como imunoestimulante.

6.1. *Echinacea angustifolia*

6.1.1. Descrição botânica

A *Echinacea angustifolia* é uma espécie do gênero *Echinacea*, pertencente à família Asteraceae ou Compositae, sendo vulgarmente denominada de “flor em cone americana”, “cabeça erguida” ou “cabeça de índio”. A parte mais usada desta planta medicinal para fins terapêuticos é a raiz. (23, 27, 28)

Além da descrição botânica geral do gênero *Echinacea* acima referida no tópico “Gênero *Echinacea*”, a *Echinacea angustifolia* (Figura 5) tem algumas particularidades que a distinguem das outras espécies do seu gênero. Os caules podem ser simples ou ramificados, lisos ou hirsutos; as folhas são oblongadas-lanceoladas a elípticas, de coloração verde-escura; as folhas basais podem ser curtas ou longas pecioladas; as folhas caulinares superiores são sesséis; cabeças de 1.5 a 2.5 cm, lígulas amplas, séries de três ou quatro brácteas involucrais lanceoladas e inteiras; raios brancos, rosa ou arroxeados; corola disposta em disco com lóbulos, aquênios de 4 a 5 mm em forma de coroa papular ou dentada; grãos de pólen amarelos e número de cromossomas haploides $n=11$. (23)

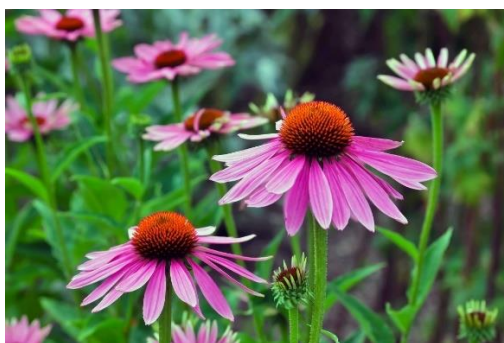


Figura 5 - *Echinacea angustifolia* (29)

Em relação às raízes secas (Figura 6) ou frescas, que são a parte da planta com mais interesse terapêutico, são longitudinalmente enrugadas e profundamente sulcadas, cilíndricas a ligeiramente afiladas, por vezes torcidas em espiral, podendo passar ligeiramente a rizomas na parte superior. Essa parte superior ou exterior é castanho-clara ou castanho-amarelada e os rizomas apresentam-se com restos de caule aéreo. Quando seca, a raiz apresenta-se com curtas fraturas, mas resistente e flexível à exposição ao ar. (23)

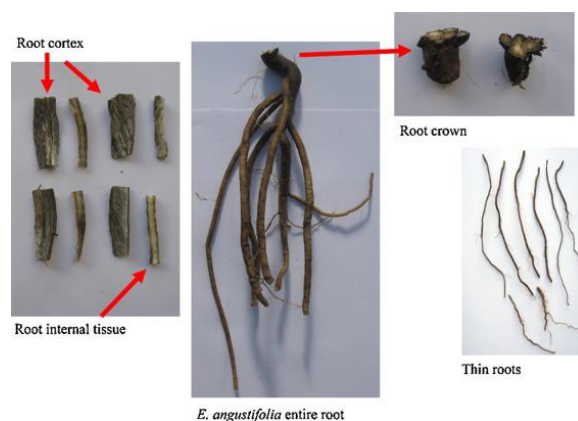


Figura 6 - Raízes e rizomas de *Echinacea angustifolia* (30)

Quanto às características microscópicas da raiz, destacam-se em corte transversal, a casca externa fina separada por uma linha do xilema largo; cortiça com várias filas de células de paredes finas com pigmento castanho-amarelado; córtex parenquimatoso; rizoma com pequenos grupos ocasionais de fibras lignificadas de paredes espessas (Figura 7) no periciclo; floema e xilema compostos por filamentos muito estreitos de tecido vascular separados por raios medulares largos e não lignificados; vasos do xilema lignificados; células pétreas, apresentando-se individualmente ou em pequenos grupos, variando consideravelmente em tamanho e forma, de arredondado a retangular e a alongado, com espaços intercelulares contendo um denso depósito preto de

fitomelanina; canais de oleorresina intercelulares laranja-amarelados, presentes apenas fora do cilindro central; massas esferocristalinas de inulina ocorrem em todo o tecido parenquimatoso. (23) A fitomelanina é uma substância dura e resistente, que pode variar de cor castanha a preta, encontrada principalmente nos órgãos reprodutivos de Asparagales e Asteraceae, como é o caso da *Echinacea*, e tem a função de proteção dos órgãos da planta contra agentes externos. (31) A inulina é um oligossacarídeo que funciona como reservatório de hidratos de carbono para a planta. (32)

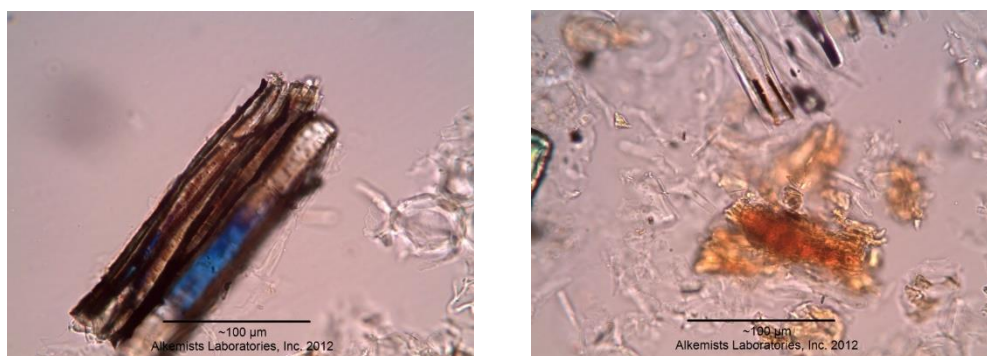


Figura 7 – Fibras de *Echinacea angustifolia* contendo fitomelanina (à esquerda) e oleorresina da raiz (à direita), vistas com ampliação 400x com solução de hidrato de cloral acidificado (33)

O pó de raiz e de rizoma também têm algumas características microscópicas a destacar como células poligonais da cortiça de paredes finas com conteúdo castanho-avermelhado; vasos lignificados reticuladamente espessados; abundantes células pétreas de várias formas; fragmentos de canais de oleorresina com conteúdo castanho-avermelhado; abundante parênquima de paredes finas com massas esferocristalinas de inulina. Quanto às suas propriedades organoléticas, tem um suave odor aromático, inicialmente de sabor adocicado, tornando-se rapidamente amargo e que deixa uma sensação de formigueiro na língua. (23)

6.1.2. Compostos químicos identificados

Os principais compostos químicos identificados nas raízes e partes aéreas de *Echinacea angustifolia* são as alquilamidas, os fenilpropanoides, os polissacarídeos e os ácidos voláteis, havendo, no entanto, outros constituintes presentes em menor quantidade.

As alquilamidas correspondem a cerca de 0,5% dos constituintes e são principalmente isobutilamidas, como a isobutilamida dos ácidos dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-tetraenóico (2,4-dieno alquilamida) (Figura 8a) e undeca-2Z, 4E-dieno-8,10-dinóico (2-eno alquilamida) (Figura 8b). As isobutilamidas são altamente insaturadas e contêm principalmente unidades 2-monoeno. (27, 28)

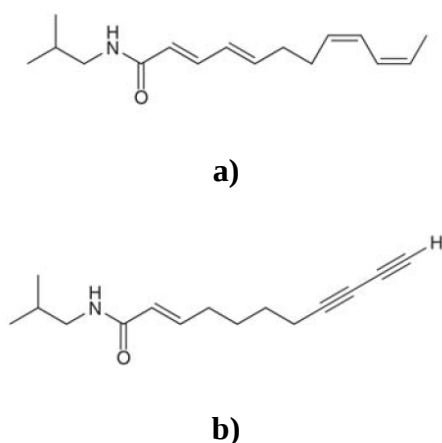


Figura 8 - Estrutura das alquilamidas (28)

Os fenilpropanóides correspondem a cerca de 1.0-1.4% dos constituintes e podem ser derivados dos glicosídeos do ácido cafeico, como o equinacósido (Figura 9a), que se apresenta como o constituinte maioritário nas raízes de *E. angustifolia*, correspondendo de 0.5-1.3%; derivados dos ésteres de ácido cafeico de ácido quínico, como a cinarina (0,12-0,14%) (Figura 9b), presente apenas nas raízes de *E. angustifolia*; e derivados do ácido tartárico, como o ácido chicórico (Figura 9c). (27, 28)

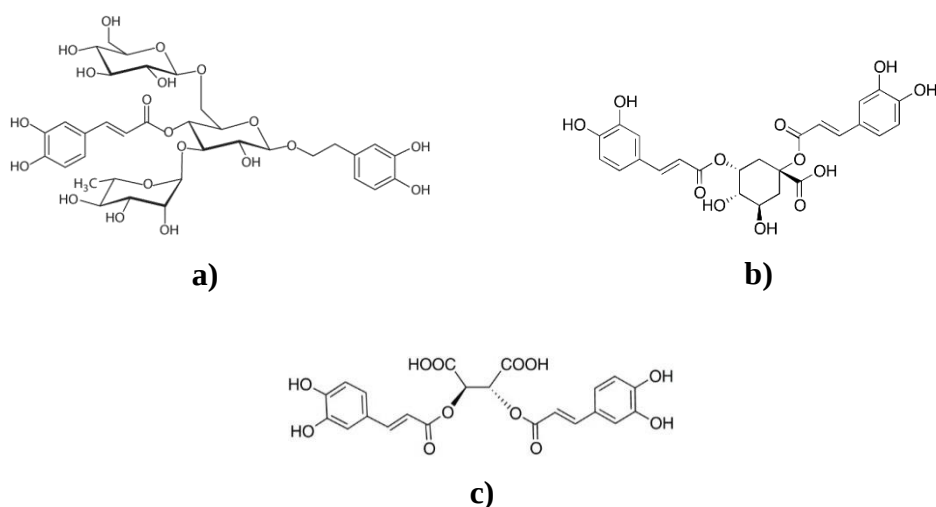


Figura 9 - Estrutura dos fenilpropanóides. Adaptado de (28)

Os polissacarídeos presentes são dois, de alto peso molecular, e as glicoproteínas presentes são três e têm diferentes pesos moleculares, contendo 3% de proteínas. Os açúcares dominantes encontrados são arabinose (64-84%), galactose (2-5%) e glucosamina (6%). Os frutanos também estão presentes. (27)

Os óleos voláteis ou terpenos voláteis correspondem a cerca de 0,1% dos constituintes da raiz de *E. angustifolia*, estando principalmente na forma de alquilcetonas, ácido palmítico, ácido linoleico sendo que na parte aérea estão presentes o bornel ou álcool bornílico, acetato, germacreno D e cariofileno. (27, 28)

Outros constituintes que foram também identificados nas raízes são os alcalóides do tipo pirrolizidina saturados, a tussilagina e a isotussilagina (0,006%) e depósitos de fitomelanina. Nas partes aéreas foram identificados flavonoides, sendo a patuletina-3-rutinósido o que está presente em maior quantidade, ácidos fenólicos livres e pequenas quantidades de compostos poliacetilénicos (exceto alquilamidas). (27, 28)

Um estudo sobre a colheita das raízes de *E. angustifolia* em diferentes anos de crescimento mostrou que os anos de colheita influenciam a composição química da própria planta. Para isso, foram estudadas cinco plantas de dois acessos (JA2 e JA9) que foram colhidas do segundo ao quinto ano de cultivo e o conteúdo de metabolitos secundários foi determinado em toda a raiz, bem como noutras amostras como as partes aéreas, o tecido interno e os rizomas. Foi nos rizomas que identificaram maior teor de compostos marcadores (0,20% para cinarina e 1,11% para equinacósido e de 0,29 a 0,44% para dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-isobutilamida tetraenóico) e no córtex da raiz (0,16% para cinarina e 1,01% para equinacósido e de 0,31 a 0,48% para a isobutilamida dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-tetraenóica), demonstrando que o tecido do córtex radicular acumula os compostos marcadores, o que explica o porquê de os rizomas apresentarem maior quantidade de metabolito secundário. Em relação às raízes inteiras, foram observadas diferenças entre os acessos (JA9 versus JA2, exceto para cinarina) e entre os anos, sendo que o ano que apresentou maior teor de equinacósido e de cinarina foi o quinto ano. (30)

6.1.3. Uso tradicional e Indicações atuais

A *Echinacea* tem sido muito usada ao longo da história da humanidade para diversas aplicações em saúde, nomeadamente para tratar infeções, como a sífilis, e como antitoxina em picadas de cobras ou envenenamento. (27)

Tradicionalmente, está indicada na forma de chás, tinturas e extratos, para o tratamento de infeções bacterianas e virais, septicémia moderada, doenças de pele, como abscessos e queimaduras. (27) Os extratos líquidos de *Echinacea* são também usados na cicatrização de feridas, devido a uma fração de polissacarídeo, a Echinacina B, que ao produzir um complexo ácido hialurónico-polissacarídeo, leva à inibição da hialuronidase, uma enzima que decompõe o ácido hialurónico, o que promove o crescimento de fibroblastos estimulando assim a cicatrização de feridas. (22, 34) Está também indicada em corrimento nasofaríngeo, piorreia, amigdalite e como adjuvante terapêutico e profilaxia em infeções recorrentes do trato respiratório superior, como a gripe comum com vírus influenza e em infeções do trato urinário inferior. (27, 28)

Atualmente, o interesse na *Echinacea* tem crescido devido às suas ações imunomoduladoras, nomeadamente na imunoestimulação, para o tratamento e prevenção de infeções do trato respiratório superior, tal como a gripe comum, através da estimulação de monócitos de células natural killer, entre outras. (22, 28)

A *Echinacea angustifolia* encontra-se na União Europeia em diversas formas de preparação/forma farmacêutica, com as respetivas posologias, dependente da indicação terapêutica. Na Tabela 2 do Anexo A2 encontram-se resumidas as posologias e indicações, consoante o modo de preparação do medicamento à base de plantas.

6.1.4. Estudos pré-clínicos

Os efeitos imunoestimulantes da *Echinacea* estão diretamente relacionados com os mecanismos de imunidade inespecífica incluindo a fagocitose, ativação de macrófagos e atividade das células NK, que foram demonstrados por estudos *in vitro* e *in vivo* efetuados em extratos ou outras preparações à base de plantas das raízes de *Echinacea angustifolia*. (7)

De seguida, serão resumidos alguns estudos pré-clínicos que demonstram as propriedades imunoestimulantes de *E. angustifolia*, nos quais se incluem os ensaios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* e os ensaios farmacocinéticos.

Ensaio farmacológico *in vitro*

Segundo estudos farmacológicos validados experimentalmente e publicados na literatura científica, a *Echinacea* apresenta atividade antiviral, atividade anticancerígena, atividade anti-inflamatória e efeitos imunomoduladores, de onde se destaca a imunoestimulação. (26)

Para avaliar a capacidade da *Echinacea* e os seus constituintes enquanto imunomoduladores, foi realizado um estudo *in vitro* numa linha celular de macrófagos quer em condições basais quer em condições de imunoestimulação, usando como biomarcadores a expressão do fator de transcrição nuclear (NFκB), TNF-α e produção de óxido nítrico (NO). Em condições basais, observou-se um decréscimo na expressão de NFκB pela 2-eno alquilamida e nos níveis de TNF-α pelo ácido chicórico e pela fração alquilamida de *Echinacea* (EPL AA). Em condições de estimulação celular pela endotoxina (LPS), houve inibição da expressão aumentada de NFκB pelo ácido chicórico, preparação de *Echinacea*, EPL AA e 2,4-dieno alquilamida. Os níveis aumentados de TNF-α também foram inibidos pelo ácido chicórico, pela preparação de *Echinacea* e EPL AA, mas foram potenciados na presença de LPS, enquanto apenas a EPL AA foi capaz de inibir a estimulação aumentada de NO. Assim concluiu-se que a *Echinacea* parece atenuar a resposta dos macrófagos a um estímulo imunitário e a sua conjugação de fitoquímicos demonstra diferentes propriedades farmacológicas para um ou mais dos compostos maioritários isolados. (27)

Noutro estudo *in vitro*, os efeitos da *Echinacea* e vários de seus constituintes fitoquímicos na expressão de NFκB por células Jurkat (uma linha de células T humanas) foram investigados. Na ausência de estimulação, a *Echinacea* e seus constituintes não exerceram efeito significativo nos níveis de expressão basal de NFκB. Na presença de LPS, a expressão de NFκB foi diminuída. No entanto, essa diminuição foi significativamente revertida pelo tratamento com ácido chicórico presente num extrato de raiz de *Echinacea* (preparado a partir de *Echinacea angustifolia* e *Echinacea purpurea* 1:2 com 60% etanol) e a fração alquilamida derivada dessa combinação. As células Jurkat foram estimuladas com acetato de forbol miristato (PMA), que

dependendo da sua concentração, o ácido chicórico e a 2,4-dieno alquilamida induziram significativamente os níveis de NFκB, enquanto um 2-eno alquilamida causou uma inibição significativa, o que indicou que as duas formas básicas das isobutilamidas presentes na *Echinacea* podem ter efeitos opostos. Assim, demonstrou-se a importância não só da composição fitoquímica de uma preparação à base de plantas, mas também a importância das ações e das quantidades relativas desses fitoconstituintes na preparação que está a ser estudada. (27)

Para avaliar a ação imunoestimulante das espécies de *Echinacea*, realizaram um ensaio de produção de três citocinas IL-1β, IL-2 e TNF-α, estimulando células mononucleares do sangue periférico humanas com extratos de *Echinacea* spp. Os dados experimentais revelaram que os extratos de *Echinacea angustifolia*, *Echinacea paradoxa*, *Echinacea purpurea*, *Echinacea simulata* e *Echinacea tennesseensis* aumentaram significativamente a produção de IL-1β e TNF-α, enquanto nenhum extrato modulou significativamente a IL-2. (27)

De modo a estudar novas formas de administração de extratos de *Echinacea*, foi realizado em 2020 um estudo *in vitro* de permeação da pele para avaliar a viabilidade de um penso transdérmico de extrato lipofílico de *Echinacea angustifolia* com a alquilamida majoritária, dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-isobutilamida tetraenóico (tetraeno). Esta alquilamida tem um importante papel imunomodulador e anti-inflamatório através da modulação de macrófagos e células polimorfonucleares (PMN) e expressão de citocinas. O estudo de permeação foi realizado com pele abdominal de dadores, depois de removido o tecido subcutâneo gordo, deixando só a epiderme, cuja integridade foi validada por resistência elétrica. A pele foi colocada numa célula de difusão de Franz, com temperatura superficial da pele de 32±1°C. Os resultados demonstraram bom fluxo do tetraeno com muito boa linearidade (r=0,99) e 3,3% da dose disponível passou a barreira da pele para o compartimento aceitador. Conclui-se que a baixa permeabilidade demonstrada *in vitro* está de acordo com as outras formulações de pensos transdérmicos do mercado com outras substâncias ativas e que esta forma farmacêutica é viável para administrar o tetraeno. (35)

Ensaio farmacológico *in vivo*

Um extrato hidroalcoólico padronizado obtido de raízes de *Echinacea angustifolia* contendo equinacósido (> 4%) e uma fração de isobutilamida (<0,1%) foi submetido a

ensaios *in vitro* e *in vivo*. Nos ensaios *in vivo*, o extrato apresentou atividade imunoestimulante ao reduzir a mortalidade induzida por *Candida albicans* em ratinhos tratados com ciclosporina A. O extrato administrado por via oral nos ratinhos mostrou-se muito eficaz no combate à infecção por *C. albicans*, sugerindo o seu potencial enquanto imunoestimulante. (36)

Outro estudo avaliou um extrato composto por 100 mg de *Echinacea angustifolia* e 400mg de *Echinacea purpurea* quanto à sua capacidade imunoestimulante em modelos de rato Wistar-Albino masculinos induzidos com colite ulcerosa. A atividade da doença demonstrou-se menor em ratos tratados com o extrato de *Echinacea*. Os mediadores inflamatórios IL-1 β e TNF- α apresentavam-se elevados no grupo com colite comparativamente ao grupo tratado com o extrato, no entanto o TGF- β estava significativamente menor no grupo com colite do que no grupo tratado com o extrato. Verificaram-se leves alterações histológicas no grupo tratado com o extrato, mostrando o papel protetor da *Echinacea* na colite. (37)

Ensaio farmacocinéticos

O metabolismo dos componentes de alquilamida de uma preparação de *Echinacea*, bem como de alquilamidas sintéticas puras pelos microsomas de fígado humano foi investigado. Nenhuma degradação significativa de alquilamidas foi evidente nas frações citosólicas. A degradação das alquilamidas dependente do tempo e do NADPH foi observada em frações microssômicas, sugerindo que estas são metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450) no fígado humano, sendo esta metabolização dependente da constituição química das alquilamidas e da sua concentração. Os resultados deste estudo também sugerem que a *Echinacea* pode afetar o metabolismo mediado pelo CYP450 de outros fármacos ingeridos concomitantemente com as preparações de *Echinacea*. (27)

6.1.5. Estudos clínicos

Num estudo foram desenvolvidas cápsulas de gelatina mole a partir de um extrato lipofílico de *Echinacea angustifolia*, com o objetivo de avaliar a biodisponibilidade da alquilamida maioritária, dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-isobutilamida tetraenóico (tetraeno), e a resposta imunitária em 10 indivíduos saudáveis depois de administrada 1 cápsula por via oral, que corresponde a 1mg de tetraeno. Os 10 voluntários saudáveis

do sexo masculino e feminino com função hepática normal e sem alergias a plantas da família Compositae, foram submetidos a um ensaio clínico de ocultação simples com uma preparação que incluía apenas beber água, não fumar e não comer nas 12h anteriores à administração da cápsula após um jejum noturno. Foram recolhidas amostras de sangue para tubo heparinizado nos tempos 0 (antes da aplicação) e 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 e 300 minutos depois administrada a cápsula. A farmacocinética e a resposta imunitária foram avaliadas. Os resultados do estudo farmacocinético confirmaram que a cápsula de gelatina mole contendo extrato de *Echinacea* é uma forma farmacêutica atrativa para melhorar a biodisponibilidade do tetraeno. Em relação ao estudo imunológico, os resultados demonstraram que as alquilamidas são facilmente absorvidas o que contribui para os seus efeitos *in vivo* de imunomodulação como a expressão de citocinas, a down-regulation de mRNA e dos níveis plasmáticos de IL-2, uma potente citocina necessária ao crescimento, proliferação e diferenciação das células T, o que está de acordo com a inibição da resposta imunitária adaptativa, atuando na ativação dos linfócitos com a administração de extrato de *Echinacea angustifolia*. (38)

De modo a estudar novas formas de administração de extratos de *Echinacea*, foi realizado em 2020, além de um estudo *in vitro* de permeação da pele, um ensaio clínico com 6 voluntários saudáveis para avaliar a viabilidade de um penso transdérmico de extrato lipofílico de *Echinacea angustifolia* com a alquilamida maioritária, dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-isobutilamida tetraenóico (tetraeno). Neste ensaio clínico, os 6 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino, com função hepática normal e sem alergias a Compositae, foram submetidos a uma preparação que incluía apenas beber água, não fumar e não comer nas 12h anteriores à aplicação do penso transdérmico em estudo, com 0,64 mg de tetraeno. Foram recolhidas amostras de sangue para tubo heparinizado nos tempos 0 (antes da aplicação) e 1, 3, 5, 7 e 24h depois de aplicado o penso. A farmacocinética por via transdérmica foi comparada com a da administração por via oral de cápsulas de gelatina mole de *Echinacea*, indicando que a absorção foi prolongada no tempo e com baixa concentração de princípio ativo (apenas cerca de 30% da dose foi absorvida), sendo mais rápida imediatamente após a administração do penso, o que indica que é dependente da dose. O baixo tempo de latência indicou uma baixa ligação e acumulação do composto testado no estrato córneo, que era esperado devido à alta lipofilicidade do extrato. (35)

Com o objetivo de avaliar se um extrato altamente padronizado de raiz de *Echinacea angustifolia* (Polinacea®) potencializaria o sistema imunitário após a vacinação contra a gripe, desenvolveram 2 ensaios clínicos piloto. No primeiro ensaio, 38 voluntários entre os 38 e os 79 anos com doença respiratória existente foram divididos em 3 grupos: o grupo V foi vacinado contra a gripe, o grupo ME foi sujeito a uma terapêutica com comprimidos contendo Polinacea® num regime de 2 comprimidos por dia nos primeiros 15 dias e 1 comprimido por dia nos 15 dias subsequentes, tomados em jejum, e o grupo V + ME que compreende os 2 regimes acima descritos. Os sintomas gripais ou de complicações respiratórias foram também avaliados, sendo que se verificaram por ordem decrescente de sintomas no grupo V (8 adultos), no grupo ME (3 adultos) e no grupo ME + V (1 adulto). Foram retiradas amostras de sangue quer no início quer no fim da suplementação com comprimidos contendo Polinacea® e verificaram que a produção de anticorpos demonstrou um aumento na imunoglobulina G (IgG) e um decréscimo na Imunoglobulina M (IgM), o que sugeriu um aumento da resposta imunitária. No segundo ensaio, 34 voluntários entre os 9 e os 15 anos foram divididos em 2 grupos, o grupo ME, que foi sujeito a uma terapêutica com comprimidos contendo Polinacea® num regime de 1 comprimido por dia nos primeiros 30 dias e 1 comprimido por dia nos 60 dias subsequentes, e o grupo BTP, com igual regime, mas com comprimidos de vitaminas do complexo B (Be Total Plus ®). Os sintomas gripais foram avaliados, sendo que no grupo ME apenas 2 crianças tiveram sintomas, ao passo que no grupo BTP 8 crianças tiveram sintomas, o que sugeriu uma boa resposta imunitária por parte do grupo que tomou os comprimidos contendo Polinacea®. (39)

6.1.6. Toxicidade e efeitos adversos

Segundo diversos estudos clínicos, os produtos fitoterápicos de *Echinacea angustifolia* apresentam um bom perfil de segurança quando usados a curto prazo, o que conduz ao efeito imunoestimulante enquanto a longo prazo, num uso superior a 8 semanas, esse perfil ainda não foi totalmente estabelecido, podendo ter potencial imunossupressor, com risco teórico de complicações pós cirúrgicas. (27, 40) Nenhum estudo clínico reportou maior frequência de efeitos adversos no grupo tratado com *Echinacea* do que o grupo placebo, (7) estando descritos como efeitos infrequentes, minor ou similares ao do grupo placebo. (28) Quando os efeitos adversos são reportados referem-se principalmente a sintomas gastrointestinais leves, (28) bem como algumas reações

alérgicas, principalmente em pessoas com atopia. (7) Múltiplos estudos indicaram que a *Echinacea* em si mesma, não está relacionada com lesão hepática, no entanto, houve casos isolados de aparente lesão hepática com icterícia, bem como níveis séricos elevados de aminotransferases e hepatite tóxica, atribuídas a extratos de *Echinacea*. (41) Esta hepatotoxicidade pode ocorrer especialmente quando os extratos de *Echinacea* estão associados à toma de fármacos hepatotóxicos. (40) Devido à variabilidade nos constituintes dos produtos de *Echinacea*, não é claro que os casos de hepatotoxicidade foram devido a uma dada espécie, ao método de preparação ou a contaminação do produto fitoterápico. (41)

No caso das populações especiais, e em particular na grávida, segundo um estudo prospetivo observacional, não há risco de malformações, com o uso de produtos fitoterápicos de *Echinacea* no primeiro trimestre da gravidez com doença respiratória superior. Assim, a *Echinacea* não é teratogénica, mas durante a amamentação não é recomendada até se estabelecer melhor o perfil de segurança em humanos. (27, 42)

6.2. *Echinacea purpurea*

6.2.1. Descrição botânica

A *Echinacea purpurea* é uma espécie do género *Echinacea*, pertencente à família Asteraceae ou Compositae, sendo vulgarmente denominada de “flor em cone” ou “girassol vermelho”. Nativa da área de drenagem atlântica dos EUA e Canadá, foi introduzida como planta medicinal cultivada em locais do norte da África oriental e na Europa. Como planta medicinal, as raízes e a parte aérea são ambas usadas para fins terapêuticos. (23, 28)

Além da descrição botânica geral do género *Echinacea* acima referida no tópico “Género *Echinacea*”, a *Echinacea purpurea* (Figura 10) tem algumas particularidades que a distinguem das outras espécies do seu género. Os caules são robustos e ramificados, lisos ou hirsutos; as folhas basais são lanceoladas-ovais a ovais, de coloração verde-escura; cabeças de 1.5 a 3 cm de comprimento e 5 a 10 mm de largura, purpuras; brácteas involucrais lanceoladas-lineares e pubescentes na superfície exterior; corola disposta em disco com lóbulos de 1mm, aquénios de 4 a 4,5 mm em forma de coroa papular ou dentada. Tal como a *Echinacea angustifolia*, tem grãos de pólen amarelos e número de cromossomas haploides $n=11$. (23)



Figura 10 - *Echinacea purpurea* (43)

Em relação à raiz enquanto produto fitoterápico consiste em partes subterrâneas inteiras ou cortadas de *Echinacea purpurea* (L.) Moench. com pelo menos 0,5% para a soma de ácido caftárico e ácido chicórico. (44) Quanto às características microscópicas da raiz, destacam-se a exoderme castanho-escura com células poligonais; o parênquima cortical de paredes mais finas do que as encontradas no floema secundário; cavidades secretoras localizadas entre o córtex e o floema secundário; células pétreas aparecem isoladamente e raramente no parênquima cortical e a fitomelanina está normalmente ausente. O pó de raiz de *Echinacea purpurea* apresenta feixes longos de fibras; vasos reticulados ou cavidades secundárias com conteúdo laranja-acastanhado. (45)

Em relação à parte aérea de *Echinacea purpurea* fresca ou seca, inteira ou cortada, colhida em plena floração, contem no mínimo 0,1% de ácido caftárico e ácido chicórico na planta seca, tendo como características organoléticas um odor suave e aromático e sabor inicialmente doce que rapidamente se torna amargo. (46)

6.2.2. Compostos químicos identificados

À semelhança de *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea* tem como principais compostos químicos as alquilamidas, os fenilpropanoides (designados derivados do ácido cafeico), os polissacáridos, os óleos voláteis e outros constituintes em menos quantidade como os alcaloides, a melanina e os lipopolissacaridos e lipoproteínas, sendo que estes 2 últimos específicos desta espécie.

As alquilamidas presentes na raiz correspondem entre 0,01 a 0,7% dos constituintes e são principalmente isobutilamidas com unidades 2,4-dienóicas, como as isobutilamidas dos ácidos dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-tetraenóico e undeca-2Z, 4E-dieno-8,10-dinóico (Figura 8). A isobutilamida do ácido dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-tetraenóico é a

alquilamida maioritária quer na raiz quer na parte aérea, correspondendo a 3,45 mg/g nas inflorescências de *Echinacea purpurea*, sendo que o conteúdo de alquilamidas na raiz é muito superior à da parte aérea. (28, 44, 46)

Os derivados do ácido cafeico encontram-se presentes quer na raiz (2,0 a 2,8%), quer nas partes aéreas de *E. purpurea* (1 a 5%), sendo eles o ácido chicórico (Figura 9c), como derivado e princípio ativo maioritário, e o ácido caftárico. (28, 44, 46) Existem outros derivados do ácido cafeico, mas que se encontram em pequenas quantidades nas partes aéreas; a cinarina e o equinacósido não estão praticamente presentes.

Os polissacarídeos presentes na raiz são os arabinogalactanos e uma glicoproteína contendo arabinogalactanos com um componente de açúcar que consiste em arabinose (64-84%), galactose (2-5%) e galactosamina (6%), tal como *E. angustifolia*. Os polissacarídeos (PS) maioritários das partes aéreas, que correspondem entre 2 a 7%, são o PS I, um 4-O-metil-glucuronoarabinosilano com peso molecular de 35.000 D, e PS II, um ácido arabinogalactano com alto peso molecular de 450.000 D.

Quanto aos óleos voláteis da raiz de *E. purpurea*, que correspondem a 0,1%, são totalmente diferentes dos da raiz de *E. angustifolia*, pois os primeiros são alcenos e os segundos alquilcetonas. (28) Assim, os óleos voláteis presentes na raiz são cariofileno, óxido de cariofileno, humuleno, α -felandreno, limoneno, canfeno, aldeídos e sulfureto de dimetilo. (44) No que se refere aos óleos voláteis das partes aéreas (0,08–0,32%) contém borneol, acetato de bornila, pentadeca-8-(Z) -en-2-ona, germacreno D, cariofileno, epóxido de cariofileno entre outros compostos.

Por último, outros compostos químicos identificados na raiz são os alcalóides pirrolizidínicos não tóxicos como a tussilagina (0,006%) (Figura 11a) e a isotussilagina (Figura 11b); nas partes aéreas foram ainda identificados melanina e lipopolissacarídeos e lipoproteínas.

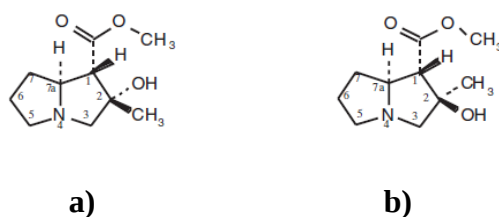


Figura 11 – Alcalóides pirrolizidínicos (23)

6.2.3. Uso tradicional e Indicações atuais

Como referido no tópico 6.1.3. Uso tradicional e Indicações atuais, o interesse na *Echinacea* tem crescido devido às suas ações imunomoduladoras, nomeadamente na imunoestimulação.

Enquanto uso tradicional, a raiz de *Echinacea purpurea* é usada no alívio dos sintomas da gripe comum em uso interno, e em uso externo no alívio de sintomas de doenças ligeiras de pele, como manchas ou espinhas. Já a parte aérea de *E. purpurea*, segundo a medicina popular, pode ser usada no tratamento de infeções fúngicas, efeitos secundários de radioterapia, artrite reumatoide e envenenamento. Pode também ser usada oralmente para terapêutica adjuvante de gripes e infeções do trato respiratório e urinário, devido à estimulação do sistema imunitário, e dores de estômago, bem como em uso externo na promoção da cicatrização de feridas e no tratamento de doenças inflamatórias da pele, como queimaduras, picadas de insetos etc. (44, 46)

A *Echinacea purpurea* encontra-se na União Europeia em diversas formas de preparação/forma farmacêutica, com as respetivas posologias, dependente da indicação terapêutica. Na Tabela 3 do Anexo A2 encontram-se resumidas as posologias e indicações, consoante o modo de preparação do medicamento à base de plantas.

6.2.4. Estudos pré-clínicos

A raiz ou parte aérea de *Echinacea purpurea* levam à ativação do sistema imunológico, ao desencadear o complemento, aumentando o número de leucócitos, estimulando a fagocitose, a produção de células T, a atividade linfocítica, a produção de citocinas, a respiração celular e secreção de enzimas, tendo por isso propriedades imunoestimulantes (47)

De seguida, serão resumidos alguns estudos pré-clínicos que demonstram as propriedades imunoestimulantes de *E. purpurea*, nos quais se incluem os ensaios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* e os ensaios farmacocinéticos quer da raiz, quer da parte aérea.

Ensaio farmacológico *in vitro*

Um estudo com células mononucleares do sangue periférico (PBMC) 6 meses após vacinação e estimulação *in vitro* pelo vírus influenza do tipo A, foram tratadas com uma

tintura de raízes de *E. purpurea* armazenada há 6 meses e avaliadas quanto à produção de IL-2, IL-10 e IFN- γ , citocinas importantes na resposta imunitária a uma infecção viral. A tintura aumentou a produção de IL-10, diminuiu a de IL-2 e não teve efeito no IFN- γ , demonstrando que a tintura mesmo depois de 6 meses armazenada manteve as suas capacidades de modular as citocinas. (44)

Um estudo pretendeu avaliar a composição e os efeitos imunomoduladores em células T humanas (células Jurkat) de um extrato da parte aérea de *E. purpurea* solúvel em água, constituído por 80% de polissacarídeos, compostos fenólicos, cinarina, ácido chicórico e cafeico, mas sem alquilamidas. Estas células depois de tratadas com o extrato foram ativadas com PMA a 10 ng/mL pois este aumentou a concentração de IL-2 e IFN- γ e as células mantiveram-se viáveis, o que indicou que para haver produção de citocinas tinha de haver estimulação das células. O extrato por si só não estimulou as células T. Assim, concluíram que os polissacarídeos têm efeitos adjuvantes relacionados com a dose nas respostas das citocinas de células T humanas caracterizadas por efeitos estimulantes e supressivos que são regulados pela densidade de células T, mas não os compostos fenólicos. (48)

Num outro estudo foi avaliado o efeito do extrato de *E. purpurea* na geração de células dendríticas (DCs) imaturas a partir de monócitos, bem como o seu efeito na diferenciação de DCs. Os monócitos foram tratados com o extrato antes da adição do fator de maturação TNF- α , o que resultou numa diminuição significativa no rendimento das DCs que expressam CD83. Por outro lado, as DCs imaturas geradas na cultura na presença de um conjunto de citocinas e IL-4, quando tratadas simultaneamente com *E. purpurea* e TNF- α , exibiram uma alteração insignificante no rendimento das DCs que expressam CD83 em comparação com as de controlo (não tratadas). Estes resultados sugerem que os mecanismos imunomoduladores de *E. purpurea* afetam o destino de geração de DCs ao invés de estados de diferenciação. (47)

Ensaio farmacológico *in vivo*

Num estudo realizado com uma fração purificada de alquilamida de *E. purpurea* administrada oralmente em ratos potenciou a atividade fagocítica e o índice fagocítico de macrófagos alveolares pulmonares. (46)

Um estudo *in vivo* pretendeu investigar se o tratamento de ratos com um extrato de *E. purpurea* tinha efeito imunomodulador em DCs esplénicas. Os resultados obtidos

mostraram que as DCs esplênicas obtidas de ratos tratados com *E. purpurea* com ou sem TNF- α não exibiram alterações significativas em CD83 ou CD11c em comparação com aquelas obtidas dos ratos controle, logo os mecanismos imunomodeladores de *E. purpurea* afetam o destino de geração de DCs mas não os estádios de diferenciação dessas células, confirmando o resultado obtido *in vitro*. (47)

Num outro estudo com o objetivo de comparar a influência *in vivo* de três medicamentos à base de *E. purpurea* administrados por via oral durante 7 dias, as gotas IMMUNAL (sumo da parte aérea de *E. purpurea* com sorbitol e 20% de etanol), gotas ECHINACEA FORTE (sumo prensado das flores de *E. purpurea* com 22% de etanol) e comprimidos IMMUNAL FORTE (1 comprimido contém 80mg de parte aérea de *E. purpurea*) em alguns parâmetros da imunidade celular e humoral em ratinhos. Os resultados demonstraram que os ratinhos tratados com gotas IMMUNAL aumentaram a produção de anticorpos e efeito modulador na resposta proliferativa de seus linfócitos esplênicos à proliferação induzida por mitogénio (PHA); os ratinhos tratados com gotas de ECHINACEA FORTE apresentaram resposta aumentada ao PHA dos esplenócitos sem aumento da produção de anticorpos; nos ratinhos tratados com comprimidos FORTE IMMUNAL não houve diferença face ao grupo controle. Assim, os sumos derivados da parte aérea de *E. purpurea* têm um espectro amplo de imunomodelador, com diversas formas de atuar. (49)

Em 2019 foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos de um extrato de raiz de *E. purpurea* (EPR) num modelo de rato albino Wistar machos imunossuprimido com ciclosporina (CsA). Os resultados mostraram que o CsA induziu uma diminuição significativa na contagem de leucócitos e hemácias. Tanto as doses altas quanto as baixas de EPR reverteram significativamente as contagens alteradas de hemácias e leucócitos, demonstrando assim que o EPR melhorou as alterações hematológicas induzidas pela CsA e conseqüentemente o estado de imunossupressão. (50)

Ensaio farmacocinéticos

A biodisponibilidade da isobutilamida do ácido dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E / Z-tetraenóico foi avaliada através da administração oral ou intravenosa deste composto puro ou num extrato de raiz de *Echinacea purpurea* em ratos. Essa biodisponibilidade foi maior com a toma do extrato ao invés do composto puro, caracterizando-se por um aumento do tempo de exposição sanguíneo sem impacto na concentração máxima, mas com tempo

de semivida de eliminação prolongado, sendo por isso vantajosa a administração do extrato em vez do composto isolado. (44, 46)

6.2.5. Estudos clínicos

Com o objetivo de investigar a segurança e a eficácia de um extrato alcoólico de *Echinacea purpurea* (95% parte aérea e 5% raiz) na prevenção da gripe comum, voluntários maiores de 18 anos e de ambos os sexos foram tratados com o extrato durante 4 meses ou com placebo. O corrimento nasal foi sujeito a pesquisa viral e os efeitos adversos foram avaliados, sendo que 293 dos efeitos adversos ocorreram no grupo tratado com o extrato e 306 no grupo placebo, correspondendo ambos a 10%. Concluíram que a *Echinacea* reduziu o número total de episódios de gripe, prevenindo o aparecimento de infecções virais e reduzindo a recorrência de infecções, denotando assim o seu caráter imunoestimulante e antiviral. (51)

Para avaliar a eficácia da *Echinacea* na prevenção de infecções do trato respiratório virais, na prevenção de complicações bacterianas secundárias e para reduzir as taxas de prescrições de antibióticos, foram criados dois grupos de crianças saudáveis entre os 4 e os 12 anos, o grupo em estudo com administração três vezes ao dia de comprimidos Echinaforce® Junior (400 mg de extrato alcoólico de *Echinacea purpurea*), e o grupo controle com 50 mg de vitamina C. Os pais avaliaram os sintomas respiratórios das crianças e foram colhidas secreções nasofaríngeas para triagem de patógenos respiratórios. Os resultados obtidos no grupo tratado com o extrato foram satisfatórios face ao grupo controle, pois menos crianças tiveram de recorrer a antibióticos, houve menos episódios de infecções respiratórias e preveniu infecções pelo vírus influenza, sendo que também foram detetados menos efeitos adversos. Assim, o uso de *Echinacea* para a prevenção de infecções respiratórias e redução de antibióticos associados foi comprovado. (52)

Num estudo com duração de 10 meses, foram avaliados o uso de produtos fitoterápicos entre 392 mulheres grávidas italianas e a possível influência do seu uso na gravidez. 9,2% das mulheres entrevistadas estavam a tomar *Echinacea*, sendo que as grávidas que usaram fitofármacos foram mais frequentemente afetadas por morbilidades relacionadas com a gravidez e os seus neonatos eram frequentemente mais pequenos

para a idade gestacional. Assim, na ausência de dados suficientes, o uso de *Echinacea* durante a gravidez e a lactação não é recomendado. (44)

6.2.6. Toxicidade e efeitos adversos

Como descrito no tópico 6.1.6 Toxicidade e efeitos adversos, através de diversos estudos clínicos, os produtos fitoterápicos de *Echinacea purpurea* apresentam um bom perfil de segurança quando usados em curto prazo, visto que a informação para uso a longo prazo ainda não está bem esclarecida. (40, 44, 46) Quando os efeitos adversos são reportados, estes são reversíveis e transitórios, estando entre os mais comuns sintomas gastrointestinais leves, como dor abdominal, angioedema, dispneia e problemas de pele, como rash, prurido e urticária. (28, 44, 46) No caso dos efeitos gastrointestinais estes ocorreram igualmente na população com placebo, não podendo ser diretamente relacionados à *Echinacea*. (44, 46) Podem ocorrer casos raros de hipersensibilidade e alergias, nomeadamente através de reações cutâneas. (44, 46)

Sabendo que a *Echinacea purpurea* é imunoestimulante, alguns estudos clínicos e de farmacovigilância encontraram uma relação de causalidade entre a toma de produtos fitoterápicos com esta planta medicinal e as doenças autoimunes, como a imunotrombocitopénia, no entanto, os casos são complexos e também podem ser explicados pelos agentes infecciosos e processo inflamatório associados à gripe comum que tenham promovido o aparecimento das doenças autoimunes, e não o uso de *Echinacea*. (44, 46, 53) Com base nos ensaios clínicos realizados, todas as preparações de *E. purpurea*, incluindo as de administração oral de sumo prensado são bem toleradas, sendo o sabor desagradável o efeito adverso mais frequentemente relatado. (28, 44, 46)

7. Produtos Comercializados e Legislação

Em Portugal, os **medicamentos tradicionais à base de plantas** estão abrangidos pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Estatuto do Medicamento, sendo o Infarmed a autoridade que garante a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos à base de plantas e é responsável por avaliar e autorizar os pedidos de registo de medicamentos à base de plantas, de acordo com a lei. (54)

Como definido no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, entende-se por medicamentos à base de plantas “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” (55)

Existem dois tipos diferentes de medicamentos à base de plantas: 1. aqueles que, como qualquer outro, têm de cumprir todas as exigências relativas à demonstração da sua qualidade, segurança e eficácia, (54) tendo por isso de efetuar o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) através de procedimentos como o de reconhecimento mútuo, o descentralizado e o nacional (56); 2. aqueles considerados medicamentos tradicionais à base de plantas que também têm de demonstrar o cumprimento das exigências relativas à qualidade e segurança mas cujas indicações terapêuticas são baseadas na longa tradição de utilização, distinguindo-se dos outros medicamentos porque no rótulo e no folheto informativo devem conter uma menção “medicamento tradicional à base de plantas” para utilização na indicação especificada, baseado exclusivamente numa utilização de longa duração (54), que possam ser administrados por uma ou mais das vias, oral, externa ou inalatória, e sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas. (56)

Os **suplementos alimentares** são definidos no Decreto-Lei n.º 118/2015 como “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida”, sendo a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) o organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar, ou autoridade

competente. Os Suplementos alimentares têm de ser notificados à DGAV antes de serem colocados no mercado nacional. (57, 58)

Assim, os medicamentos destinam-se a restaurar, corrigir e modificar funções fisiológicas alteradas, bem como prevenir doenças, ao passo que os suplementos alimentares têm efeitos fisiológicos de manutenção, apoio e otimização dos processos fisiológicos normais. (59)

É ainda importante definir um outro tipo de produto disponível no mercado, o **produto-fronteira ou *borderline***, que pode conter substâncias com atividade farmacológica, mas que é produzido de acordo com requisitos diferentes (legislação alimentar ou de medicamentos), o que pode conduzir a dificuldades no enquadramento de um produto como suplemento alimentar ou como medicamento. (59)

Em relação aos produtos comercializados em Portugal, os suplementos alimentares correspondem à maioria das apresentações de fitoterapia com *Echinacea*, sendo a *Echinacea purpurea* a mais usada. Estes suplementos estão disponíveis quer em produtos simples (*Echinacea* enquanto princípio ativo) quer em produtos combinados (*Echinacea* é um dos princípios ativos e está associada a outras substâncias imunoestimulantes), e em diversas formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, ampolas, xaropes, rebuçados e extratos. Os compostos químicos maioritários destes suplementos são os fenilpropanoides, como os ácidos chicórico e caftárico, obtidos através dos extratos secos da raiz na sua maioria, e alquilamidas obtidas pelo sumo de expressão das partes aéreas. Alguns suplementos estão devidamente estudados para as populações especiais como na pediatria a partir dos 3 anos, como o Ceregumil Pediátrico Equinácea + Propólis ®² (60) e Gi-Kids ®³ (61) e na grávida ou a amamentar, como o ImunoResist®⁴. (62)

Na Tabela 4 do Anexo A2 estão referidos alguns dos suplementos alimentares de *Echinacea* existentes em Portugal, com a respetiva forma farmacêutica, composição qualitativa e quantitativa e modo de utilização.

² Laboratório Azevedos – Indústria farmacêutica S.A.

³ Nutrigood

⁴ Tilman ®, laboratório farmacêutico especialista em fitoterapia e fitomedicamentos

8. Considerações Finais

O sistema imunitário defende o organismo contra uma enorme diversidade de patógenos, pois é um conjunto de células, tecidos e moléculas que ativa mecanismos de reconhecimento e destruição desses patógenos, sendo por isso fundamental à sobrevivência humana.

Sabendo da importância do sistema imunitário, mesmo que baseado apenas na experiência, a população tem visto nas plantas medicinais uma alternativa viável para se proteger das infecções ou erradicá-las, devido ao seu menor custo e maior acessibilidade. Assim, as plantas medicinais são majoritariamente usadas na medicina tradicional, mas também noutros tipos de medicina como a herbal e própria medicina convencional.

Neste sentido, na presente monografia, foram estudadas duas das muitas plantas medicinais com propriedades imunoestimulantes, a *Echinacea purpurea* pela sua larga utilização enquanto imunoestimulante, e a *Echinacea angustifolia* pelo seu crescente potencial imunoestimulante. Ambas as espécies do género *Echinacea* foram estudadas essencialmente quanto aos compostos químicos identificados e estudos pré-clínicos e clínicos, no entanto houve dificuldade na pesquisa de estudos recentes, sendo que muitos dos estudos encontrados remontam aos anos 90. Há assim, uma necessidade de investigação na área da fitoterapia em imunoestimulação, em particular, nas espécies abordadas, podendo, nesta etapa, o farmacêutico desenvolver um papel fundamental enquanto investigador.

Com o intuito de garantir à população que o uso das plantas medicinais é baseado, não só no conhecimento empírico, mas também na evidência científica, é importante continuar a testar e monitorizar o uso dos medicamentos à base de plantas e/ou os suplementos alimentares disponíveis no mercado. Os compostos químicos majoritários presentes nestes suplementos alimentares são os derivados do ácido cafeico, como os ácidos chicórico e caftárico, obtidos através dos extratos secos da raiz, e alquilamidas obtidas pelo sumo de expressão das partes aéreas de *Echinacea purpurea*, que apresentam propriedades imunoestimulantes, como descritos nos ensaios pré-clínicos e clínicos. A principal indicação destes suplementos, que se apresentam com diversas formas farmacêuticas, é a terapia adjuvante e profilática de infeções recorrentes do trato respiratório superior, como a gripe comum.

Assim, e com o apoio da legislação, podemos garantir que os medicamentos à base de plantas e/ou suplementos alimentares são padronizados e avaliados, demonstrando segurança, qualidade e eficácia. Deste modo, o conhecimento de potenciais efeitos adversos, toxicidade e identificação de tratamentos mais eficazes seria mais facilitada, gerando uma boa promoção e uso racional de fármacos fitoterápicos, não pondo em causa a saúde, mas sim potenciando-a.

O papel do farmacêutico é por isso fundamental não só no estudo continuado destas plantas medicinais, bem como na avaliação da qualidade, segurança e padronização dos produtos à base de plantas e também no aconselhamento ao utente, para que o uso dos medicamentos à base de plantas e/ou suplementos alimentares seja feito de modo adequado e racional.

Referências Bibliográficas

1. Sultan MT, Buttxs MS, Qayyum MMN, Suleria HAR. Immunity: Plants as Effective Mediators. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(10):1298–308.
2. Jantan I, Ahmad W, Bukhari SNA. Plant-derived immunomodulators: An insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Front Plant Sci.* 2015;6(AUG):1–18.
3. Sofowora A, Ogunbodede E, Onayade A. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013;10(5):210–29.
4. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Neurol.* 2014;4 JAN (janeiro):1–10.
5. Babich O, Sukhikh S, Prosekov A, Asyakina L, Ivanova S. Medicinal plants to strengthen immunity during a pandemic. *Pharmaceuticals.* 2020;13(10):1–18.
6. Khodadadi S. Role of herbal medicine in boosting immune system. *Immunopathol Persa Immunopathol Persa [Internet].* 2015;1(1):1.
7. Block KI, Mead MN. Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: A review. *Integr Cancer Ther.* 2003;2(3):247–67.
8. Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman and SP. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System.* Vol. 155, American Journal of Epidemiology. Elsevier. 2015. p. 103–128
9. Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. *Kuby Immunology.* 8th ed. W. H. Freeman and Company. United States of America: North American Edition. 2019.
10. Parham P. *The Immune System.* 4th ed. Denise Schanck Boicchio, Grinberg-Funes A, Lawrence AY and A, Eleanor, Emma Jeffcock, editors. Garland Science; 2015.
11. Parkin, J., and Cohen, B. An overview of the immune system. *Lancet* 357. 2001; p. 1777–1789
12. Spellberg, B., and Edwards, J. E. Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin. Infect.* 2001. 32:76–102

13. Sethi J, Singh J. Role of Medicinal Plants as Immunostimulants in Health and Disease. *Ann Med Chem Res*. 2015;1(2):1009.
14. Srivastava A, Srivastava P, Pandey A, Khanna VK, Pant AB. Phytomedicine: A Potential Alternative Medicine in Controlling Neurological Disorders. Em: *New Look to Phytomedicine: Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads*. Elsevier; 2018. p. 625–55.
15. Ashish K. Agrawal, et al. New look to Phytomedicine. *Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads*. Mohd Sajjad Ahmad Khan, Iqbal Ahmad, Debprasad Chattopadhyay, editores. Elsevier; 2019. 711 p.
16. Agarwal S, et al. Synthesis of Medicinal Agents from Plants. Tewari A, Tiwari S, editores. Elsevier; 2018. 365 p.
17. Organização Mundial de Saúde. Traditional, Complementary and Integrative Medicine [Internet]. 2012. [Consultado a 26 de fevereiro de 2021] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1
18. Parveen A, Parveen B, Parveen R, Ahmad S. Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs. Em: *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. Medknow Publications; 2015. p. 329–33.
19. NCI Dictionary. Definition of conventional medicine [Internet]. [Consultado a 26 de fevereiro de 2021] Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/conventional-medicine>
20. Organização Mundial de Saúde. WHO Global report on traditional and complementary medicine. 2019 [Internet]. 228 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312342/9789241515436-eng.pdf?ua=1>
21. Macrì F. Conventional medicine and complementary medicine: more similarities than contradictions. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2015 [Consultado a 26 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707604/>
22. Sharifi-Rad M, Mnayer D, Morais-Braga MFB, Carneiro JNP, Bezerra CF, Coutinho HDM, et al. Echinacea plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phyther*

- Res [Internet]. 2018;32(9):1653–63. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.6101>
23. WHO. WHO monographs on selected medicinal plants – Volume 1. Essent Med Heal Prod Inf Portal [Internet]. 1999;1:183–94. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/>
 24. KJHBotanicalDrawings. Purple coneflower Echinacea angustifolia botanical print. Etsy [Internet]. 2015 [Consultado a 6 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.etsy.com/hk-en/listing/624446481/purple-coneflower-echinacea-angustifolia>
 25. V. Von Unruh MD. Echinacea angustifolia and Inula helenium in the treatment of tuberculosis. [Internet]. National Eclectic Medical Association Quarterly. 1915 [Consultado a 29 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.henriettes-herb.com/eclectic/journals/nemaq1915/01-ech-inula-tbc.html>
 26. Aarland RC, Bañuelos-Hernández AE, Fragoso-Serrano M, Sierra-Palacios EDC, Díaz de León-Sánchez F, Pérez-Flores LJ, et al. Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycaemic and antiproliferative activities of Echinacea purpurea and Echinacea angustifolia extracts. Pharm Biol [Internet]. 2017;55(1):649–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2016.1265989>
 27. European Medicines Agency. Assessment report on Echinacea angustifolia. Eur Med Agency. 2012;44(March):1–29.
 28. Goda Y, Anjiki N, Kawahara N. Herbal medicines. Biochem Sensors Mimicking Gustatory Olfactory Senses. 2013;205–29.
 29. Coneflower, Echinacea angustifolia - Revista Jardins [Internet]. [Consultado a 29 de março de 2021]. Disponível em: <https://revistajardins.pt/planejar-o-jardim-para-o-verao/coneflower-echinacea-angustifolia-2/>
 30. Aiello N, Carlini A, Scartezzini F, Fusani P, Berto C, Dall’Acqua S. Harvest in different years of growth influences chemical composition of Echinacea angustifolia roots. Ind Crops Prod. 2015; 15;76:1164–8.
 31. Lusa MG, Loeuille BFP, Appezzato-da-Glória B. First record of phytomelanin in aerial vegetative organs and its evolutionary implications

- in Lychnophorinae (Vernonieae: Asteraceae). *Perspect Plant Ecol Evol Syst.* 2018; 1;33:18–33.
32. S.W.CuiS.NieK.T.Roberts. Inulin - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. *Comprehensive Biotechnology* (Second Edition). 2011 [Consultado a 6 de abril de 2021]. p. 517–25. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/inulin>
 33. *Echinacea angustifolia* (root) - AHPA Botanical Identity References Compendium [Internet]. [Consultado a 2 de abril de 2021]. Disponível em: [http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Echinacea_angustifolia\(root\)](http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Echinacea_angustifolia(root))
 34. Jung H. Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects [Internet]. Vol. 47, *Archives of Plastic Surgery*. Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons; 2020 [Consultado a 6 de abril de 2021] p.297–300. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7398804/>
 35. Hasa D, Žakelj S, Grabnar I, Cilurzo F, Dall’acqua S, Riva A, et al. *Echinacea angustifolia* DC. Lipophilic extract patch for skin application: Preparation, in vitro and in vivo studies. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1–11.
 36. Morazzoni P, Cristoni A, Di Pierro F, Avanzini C, Ravarino D, Stornello S, et al. In vitro and in vivo immune stimulating effects of a new standardized *Echinacea angustifolia* root extract (Polinacea™). *Fitoterapia.* 2005;76(5):401–11.
 37. Dogan Z, Ergul B, Sarikaya M, Filik L, Alparslan M. The protective Effect of *Echinacea* spp (*Echinacea angustifolia* e *Echinacea purpurea*) in a rat colitis model induced by acetic acid. 2014.
 38. Dall’Acqua S, Perissutti B, Grabnar I, Farra R, Comar M, Agostinis C, et al. Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic *Echinacea* extract formulated in softgel capsules. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;97:8-14.
 39. Di Pierro F, Rapacioli G, Ferrara T, Togni S. Use of a standardized extract from *Echinacea angustifolia* (Polinacea®) for the prevention of respiratory tract infections. *Altern Med Rev.* 2012;17(1):36–41.
 40. Simón A. Plantas Medicinais e Cirurgia. *Bol CIM.* 2006.

41. NIH. Echinacea [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019 [Consultado a 20 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31643759>
42. Dante G, Bellei G, Neri I, Facchinetti F. Herbal therapies in pregnancy: What works? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(2):83–91.
43. Gardenia. Echinacea purpurea (Purple Coneflower) [Internet]. 2021 [Consultado a 20 de abril de 2021] Disponível em: <https://www.gardenia.net/plant/echinacea-purpurea>
44. Moench L. Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench, radix. Eur Med Agency [Internet]. 2016;44(May):1–73. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
45. Mistríková I, Vaverková Š. Morphology and anatomy of Echinacea purpurea, E. angustifolia, E. pallida and Parthenium integrifolium. *Biologia (Bratisl)*. 2007;62(1):2–5.
46. HMPC. Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench. herba recens. 2008;44(March):1–35.
47. El-Ashmawy NE, El-Zamarany EA, Salem ML, El-Bahrawy HA, Al-Ashmawy GM. In vitro and in vivo studies of the immunomodulatory effect of Echinacea purpurea on dendritic cells. *J Genet Eng Biotechnol* [Internet]. 2015;13(2):185–92.
48. Fonseca FN, Papanicolaou G, Lin H, Lau CBS, Kennelly EJ, Cassileth BR, et al. Echinacea purpurea (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. *Int Immunopharmacol*. 2014;19(1):94–102.
49. Bałan BJ, Sokolnicka I, Skopińska-Rózewska E, Skopiński P. The modulatory influence of some Echinacea-based remedies on antibody production and cellular immunity in mice. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(1):12–8.
50. 1. H. Khattab H, Abounasef S, Bakheet H. The biological and hematological effects of Echinacea purpurea L. Roots extract in the immunocompromised rats with cyclosporine. *J Microsc Ultrastruct* [Internet]. 2019 [Consultado a 26 de abril de 2021]; 7(2):65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293887/>

51. 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.
52. Ogal M, Johnston SL, Klein P, Schoop R. Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. Eur J Med Res [Internet]. 2021;26(1):1–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00499-6>
53. Ganjuri M, Darakhshan S; Taghizad F. A review on pharmacological effects and therapeutic properties of curcumin [Internet]. Vol. 16, International Journal of Pharmacognosy. 2017 [Consultado a 26 de abril de 2021]. p. 1–17. Disponível em: <https://ijpjjournal.com/bft-article/a-review-on-pharmacological-and-therapeutic-properties-of-echinacea/?view=fulltext>
54. Infarmed. Medicamentos à base de plantas [Internet]. 2016 [Consultado a 21 de maio de 2021] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica/-/journal_content/56/15786/1463126?tagName=outras-campanhas&queryValues=WzQxMDUzMDQsMzIxNjkwMSwzMjE2NzAxXQAEIOUAEIOU
55. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 176/2006, 2006-08-30 - DRE [Internet]. Diário da República. 2006 [Consultado a 21 de maio de 2021]. p. 6297–383. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/540387/details/maximized>
56. Infarmed. Medicamentos à base de plantas - INFARMED, I.P. [Internet]. 2016 [Consultado a 21 de maio de 2021] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas
57. DGAV. Suplementos Alimentares [Internet]. 2021 [Consultado a 21 de maio de 2021] Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>

58. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 118/2015, 2015-06-23 - DRE [Internet]. Diário da República. 2015 [Consultado a 21 de maio de 2021]. p. 4389-4394 Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/67541745>
59. INFARMED. Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. República Port. 2016;1–10.
60. Azevedos G. Ceregumil Pediátrico Equinácea + Própolis [Internet]. Grupo Azevedos. 2018 [Consultado a 31 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.grupoazevedos.com>
61. Nutrigood. Gi-Kids Equinácea [Internet]. Farmácias Portuguesas. 2021 [Consultado a 31 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/643953/s/gi-kids-equinacea/>
62. Tilman. ImunoResist [Internet]. Tilman Portugal. 2021 [Consultado a 31 de maio de 2021]. Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/imunoresist/>
63. Laboratórios A. Arkocápsulas® Equinácea [Internet]. Arkopharma laboratórios. 2021 [Consultado a 3 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkocapsulasr-equinacea>
64. Farmodiética. Advancis Vitamina C + Equinácea comprimidos efervescentes. Catálogo Prod Adv. 2019;94–5.
65. Laboratórios A. ARKOFLUIDO® Equinácea e Própolis Bio [Internet]. Arkopharma laboratórios. 2021 [Consultado a 3 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkofluidor-equinacea-e-propolis-bio>
66. Moreno P de S. Dropsetas Equinácea Limão [Internet]. Farmácias Portuguesas. 2021 [Consultado a 3 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/657182/s/dropsetas-equinacea-lim-o/>
67. Ferrazlynce. Ekicê Imuno+ [Internet]. Farmácias Portuguesas. 2021 [Consultado a 3 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalog/product/view/id/647490/s/ekice-imuno/?__SID=U
68. Farmodiética. Imucold Efervescentes Equinácea [Internet]. Natura 24. 2021 [Consultado a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://natura24.pt/produto/imucold-efervescentes-12-comp-farmodietica/>

69. Biokygen® F. IMUNOGOOD® Echinacea Forte 30 Cápsulas [Internet]. Fharmonat, Naturalmente Eficaz. 2021 [Consultado a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.fharmonat.pt/produtos/immunogood%ef%b8%8f-echinacea-forte-30-capsulas/>
70. Biokygen® F. IMUNOGOOD® Vitamina C + Equinácea 30 Comprimidos [Internet]. Fharmonat, Naturalmente Eficaz. 2021 [Consultado a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.fharmonat.pt/produtos/immunogood%ef%b8%8f-vitamina-c-equinacea-30-comprimidos/>

Anexos

A1. As diferenças entre Imunidade Inata e Imunidade Adquirida

Característica	Imunidade Inata	Imunidade Adquirida
Tempo de resposta	Minutos a horas	Dias
Especificidade	Específico para PAMPs e moléculas produzidas por células danificadas/mortas	Muito específico, deteta mínimas diferenças moleculares
Memória	Alguma	Memória duradoura, com resposta rápida e adequada numa exposição subsequente
Distinção de self e não self	Muito boa	Muito boa, mas com erros em casos de doenças autoimunes
Componentes solúveis do sangue	Péptidos antimicrobianos, proteínas e citocinas	Anticorpos e citocinas
Principais tipos de células	Todos os leucócitos mieloides (monócitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas) e linfócitos como células NK.	Linfócitos B e T e células apresentadoras de antígenos

Baseado na Tabela 4-1 de (9), p. 264.

A2. Tabelas resumo

Tabela 1 – Metabolitos Primários e Metabolitos Secundários e suas propriedades
(15)

Tipo de Metabolitos	Metabolitos	Aplicação/Propriedades
Primários	Glucose, amido, polissacáridos, proteínas, lípidos e ácidos nucleicos	Têm benefícios no crescimento e desenvolvimento do corpo humano
Secundários	Alcalóides	Antiespasmódico, antimalárico, analgésico, diurético
	Terpenóides	Antiviral, antibacteriano, anticancerígeno, antimalárico, anti-inflamatório
	Glicosídeos	Antifúngico, antibacteriano
	Fenóis e Flavonoides	Antioxidante, antialérgico, antibacteriano
	Saponinas	Anti-inflamatório, antiviral

Tabela 2 - Indicações terapêuticas e Posologias de *Echinacea angustifolia*⁵ (27, 28)

Substância vegetal/Preparação à base de <i>Echinacea angustifolia</i>	Indicação terapêutica	Posologia
Pó de Raiz - Cápsulas	Alívio de sintomas iniciais de gripe comum	500 mg de substância vegetal, 2-3 vezes por dia

⁵ A tabela 2 não contempla todas as preparações à base de *Echinacea angustifolia* existentes e referenciadas no relatório final da EMA.

Raiz triturada	Alívio de sintomas da gripe	Ferver 1 g de substância vegetal em 150 mL de água durante 10 minutos, 3 vezes por dia
Tintura (1:5) com etanol 70% (V/V)	Imunoestimulante, antibacteriano, antiviral, como adjuvante no tratamento da gripe comum; estimulação da regeneração do tecido	2-2,5 mL, 2 vezes por dia. Após recuperação, manter posologia pelo menos durante 8 semanas.
Extrato líquido (1:5) com álcool a 45%		0,5-1,0 mL, 3 vezes por dia

Tabela 3 - Indicações terapêuticas e Posologias de *Echinacea purpurea*⁶ (28, 44, 46)

Substância vegetal/Preparação à base de <i>Echinacea purpurea</i>	Indicação terapêutica	Posologia
Raízes secas trituradas ou em pó como infusão	Terapia adjuvante e profilaxia de infecções recorrentes do trato respiratório superior (gripe comum).	Via oral: 0,9 g várias vezes por dia, entre as refeições
Tintura da raiz (1: 5 em etanol 55%)		Via oral: 60 gotas, 3 vezes por dia (equivalente a 900 mg/dia)
Sumo prensado do pó da parte aérea	Tratamento adjuvante de gripes e infecções do trato respiratório ou urinário	Via oral: 6 a 9 mL por dia, com duração máxima de 8 semanas

⁶ A tabela 3 resume algumas preparações à base de *Echinacea purpurea* existentes e referenciadas no relatório final da EMA.

Preparações semi-sólidas com 15% de sumo prensado (pomada)	Cicatrização de feridas e como adjuvante no tratamento de feridas superficiais/doenças inflamatórias da pele	Aplicar em camada fina, 2-3 vezes por dia na área afetada
--	--	---

Tabela 4 – Alguns suplementos alimentares à base de *Echinacea purpurea* disponíveis no mercado em Portugal

Nome comercial Laboratório	Forma farmacêutica	Composição qualitativa e quantitativa	Modo de utilização
Suplementos alimentares simples			
Arkocápsulas® Equinácea Arkopharma Laboratórios	Cápsulas (63)	325 mg/cápsula de pó integral criotriturado da raiz de <i>Echinacea purpurea</i> ; teor mínimo de 0,5% de ácidos caftárico e chicórico. (63)	2 cápsulas ao pequeno-almoço e 2 cápsulas ao jantar, com um copo de água. (63)
Imunoresist® Tilman®	Comprimidos (62)	200 mg de Sumo de expressão seco das partes aéreas frescas de <i>Echinacea purpurea</i> com alquilamidas (62)	Preventivo: 1 comprimido por dia, 10 dias consecutivos, seguidos de 10 dias de pausa, consecutivamente Adjuvante terapêutico: 1 comprimido de

			manhã e à noite (62)
Suplementos alimentares combinados			
Advancis® Vitamina C + Equinácea Farmodiética	Comprimidos efervescentes (64)	20 mg/comprimido de extrato seco concentrado de <i>Echinacea</i> <i>purpurea</i> , dos quais 0,8mg são fenilpropanoides, 850mg de ácido L- ascórbico (64)	1 comprimido dissolvido num copo de água logo após a efervescência terminar, de preferência de manhã (64)
Arkofluido ® Equinácea e Própolis BIO Arkopharma Laboratórios	Extrato em ampolas de 15 mL (65)	1 ampola contém 13,1 mg de extrato de raiz de <i>Echinacea</i> <i>purpurea</i> e 9 mg de extrato de própolis (65)	1 ampola por dia durante 20 dias (65)
Ceregumil® Pediátrico Equinácea+Própolis Grupo Azevedos	Xarope (60)	Por cada 10mL fornece 15 mg de extrato de <i>Echinacea purpurea</i> com 4% de fenilpropanoides, 300mg de geleia real fresca e 14 mg de própolis (60)	10 ml/dia antes do pequeno-almoço (60)
Dropsetas® Equinácea e limão Moreno, Produtos de Saúde	Drageias (66)	Extrato de <i>Echinacea purpurea</i> 0,78%, extrato de própolis 0,78% e	Dissolver uma drageia lentamente na boca, até um máximo de 6 por dia (66)

		ácido L-ascórbico 0,5% (66)	
Ekicê imuno +® Ferraz, Lynce, Especialidades farmacêuticas, SA	Comprimidos (67)	150mg/comprimido de extrato seco de <i>Echinacea purpurea</i> , 50 mg extrato seco de <i>Panax ginseng</i> e 200 mg de ácido L- ascórbico (67)	1 a 2 comprimidos por dia, um ao pequeno-almoço e outro ao almoço (67)
Gi-Kids® Nutrigoood	Xarope (61)	Extrato seco 5:1 de raiz de <i>Echinacea purpurea</i> 0,07% (61)	Dos 3 aos 6 anos: 2,5 mL duas vezes ao dia fora das refeições. Dos 6 aos 12 anos: 5 mL duas vezes por dia fora das refeições (61)
Imunocold ® Farmodiética	Comprimidos efervescentes (68)	20 mg/comprimido de extrato concentrado de <i>Echinacea purpurea</i> , dos quais 0,8mg são fenilpropanoides, 850mg de ácido L- ascórbico (68)	1 comprimido dissolvido num copo de água logo após a efervescência terminar, de preferência de manhã (68)
IMUNOgood® Echinacea forte Fharmonat®	Cápsulas (69)	500mg/cápsula de <i>Echinacea purpurea</i> e 40 mg de ácido L- ascórbico (69)	1 cápsula por dia (69)

IMUNOgood® Vitamina C + Equinácea Fharmonat®	Comprimidos (70)	25mg/comprimido de <i>Echinacea</i> <i>purpurea</i> , 312,5 mg de ácido L-ascórbico (70)	1 comprimido por dia (70)
---	---------------------	--	------------------------------