

Atividade imunomoduladora e antiviral de extratos de *Echinacea purpurea*: uma revisão da literatura

Immunomodulatory and antiviral activity of *Echinacea purpurea* extracts: a literature review

Lucas Orlando Souza¹, Daniela Rodrigues Vianna¹, José Ricardo Soares de Oliveira^{1*}

¹Universidade de Araraquara (UNIARA), Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Araraquara, São Paulo, Brasil.

[*Autor correspondente: jrsdolievira@uniara.edu.br]

Data de submissão: 16 de dezembro de 2022

Data de aceite: 23 de dezembro de 2022

Data de publicação: 27 de dezembro de 2022

RESUMO

Desde a antiguidade, a humanidade possui o hábito de utilizar plantas medicinais como tratamento profilático para enfermidades, principalmente aquelas que acometem o sistema respiratório como as infecções virais. A *Echinacea purpurea* (EP) contém um amplo espectro de propriedades terapêuticas que podem ser úteis nas infecções virais. Esse trabalho teve como objetivo descrever, por meio de um estudo de revisão bibliográfica, as atividades imunomoduladora e antiviral de extratos obtidos a partir da planta EP, bem como as concentrações e constituintes químicos relacionados à atividade contra os vírus da Herpes e Influenza. Para isso, foi realizada uma busca na literatura científica, utilizando as bases de dados PubMed, Scielo, Sapiencia e Google Acadêmico. A análise dos estudos demonstrou que extratos de EP e seus constituintes apresentam atividade antiviral e imunomoduladora útil na prevenção e tratamento de infecções virais, entretanto, se faz necessário a realização de outros estudos para elucidar os mecanismos de ação dos constituintes da planta.

Palavras Chaves: *Echinacea purpurea*; Extratos; Antiviral; Imunomodulador; Herpes; Influenza.

ABSTRACT

Since ancient times, humanity has had the habit of using medicinal plants as a prophylactic treatment for diseases, especially those that affect the respiratory system, such as viral infections. *Echinacea purpurea* (EP) contains a wide spectrum of therapeutic properties that may be useful in viral infections. This study aimed to describe, through a literature review, the immunomodulatory and antiviral activities of extracts obtained from the EP plant, as well as the concentrations and chemical constituents related to activity against Herpes and Influenza viruses. For this, a search was carried out in the scientific literature, using the PubMed, Scielo, Sapiencia and Google Scholar databases. The analysis of the studies demonstrated that EP extracts and their constituents have antiviral and immunomodulatory activity useful in the prevention and treatment of viral infections, however, it is necessary to carry out further studies to elucidate the mechanisms of action of the plant's constituents.

Keywords: *Echinacea purpurea*; Extracts; Antiviral; Immunomodulator; Herpes; Influenza.

INTRODUÇÃO

A planta *Echinacea purpurea* (EP) tem sua origem na América do Norte, sendo utilizada pelos povos nativos que a chamavam de ek-ih-nay-see-uh, por volta do século XVI, para tratar doenças infecciosas e tumores, apresentando efeito terapêutico cutâneo ^{1,2}.

Entre 1830 e 1930 surgiu o movimento ecleticista (um ramo da medicina norte americana que recorria ao uso de plantas), que foi o grande responsável por trazer a *Echinacea* para a “ribalta” da fitomedicina ^{3,4}.

No século XIX, um médico Alemão, Dr. Meyer, desenvolveu um extrato a partir de uma tintura de raiz da planta *Echinacea*, e que denominou “Purificador de Sangue de Meyer”. Essa preparação medicamentosa era potente e curava desde uma picada de cobra até febre tifóide ^{3,4}.

Os farmacêuticos, Lloyde Brothers, realizaram os ensaios clínicos no hospital Cincinnati utilizando o extrato de EP como agente oxidante e anti-infeccioso. Dessa forma, por volta de 1930, seu uso foi introduzido para o tratamento de infecções respiratórias do trato superior, e com isso, surgiram novas descobertas terapêuticas, como na redução de efeitos adversos da terapia quimioterápica, no tratamento de infecções do trato urinário, de picadas de cobra e de infecções recorrentes por *Candida* sp ⁵.

No entanto, a humanidade sempre foi assolada por pandemias e o vírus Influenza foi o responsável pela maioria delas. Só no século XX ocorreram três, a pandemia de 1918 pelo subtipo viral A (H1N1), também conhecida por Gripe

Espanhola, a de 1957 pelo A (H2N2) e a de 1968, pelo subtipo viral A (H3N2)⁶. É importante destacar a pandemia de 1918, Gripe Espanhola, que foi considerada, a par da Praga de Justiniano e da Peste Negra, como uma das três mais destrutivas epidemias que afetaram a humanidade ^{7,8}, causando mais de 20 milhões de mortes ⁹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), doenças infecciosas são definidas como as doenças causadas por microrganismos, como bactérias, vírus, parasitas ou fungos e que se propagam, de forma direta ou indireta, de uma pessoa para outra ¹⁰.

Terapeuticamente, os efeitos da planta EP frente às infecções virais são extremamente potentes, uma vez que acredita-se que substâncias presentes na planta possam induzir imunologicamente a produção de compostos químicos como as defensinas, catelicidinas e proteases que agem nos sistemas celulares fagocíticos como espécie(s) reativa(s) de oxigênio (EROs), apresentando atividade antimicrobiana, antiviral e fungicida. Entretanto, ensaios clínicos conduzidos com o uso prolongado de extrato etanólico a 95% por quatro meses mostraram resultados promissores e maior capacidade em reduzir a replicação viral, sendo observada melhora no quadro clínico de pacientes frente a infecções virais, quando comparados aos resultados observados com o uso de extrato a 40% por um curto período de sete dias ¹¹⁻¹³.

Em estudos *in vitro* utilizando células Vero, que são linhagens celulares infectadas pelo vírus Influenza durante a fase de replicação viral, em

que foram utilizados para o ensaio comparativo de atividade extratos (aquoso, etanólico à 70% e de acetato de etila), foi verificada atividade promissora do extrato etanólico pela indução na produção de citocinas contra as linhagens virais, o que poderia favorecer resposta e controle de infecções no sistema respiratório ¹⁴.

Dessa forma, esse artigo apresenta uma revisão bibliográfica acerca dos principais constituintes da planta EP com atividade antiviral frente ao vírus da *Herpes simplex* e da Influenza, aborda as propriedades antivirais de extratos e composições químicas da planta EP, bem como a redução da carga viral para utilização terapêutica e profilática em infecções respiratórias agudas.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão da literatura com base na pesquisa em bases de dados como Scielo, Sapiientia, Google Acadêmico e PubMed, em diversos artigos científicos, teses e dissertações, acerca do tema em questão.

Foram critérios de inclusão na composição da amostra: artigos publicados em português, inglês e espanhol. Os principais descritores empregados na busca foram *Echinacea purpurea*, sistema imunológico, infecções virais, vírus Herpes, vírus Influenza, imunoprotetor e extratos. A pesquisa bibliográfica ocorreu entre março de 2021 a outubro de 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características botânicas e químicas da

planta *Echinacea purpurea*

As plantas *Echinacea* (*Echinacea angustifolia* DC, *Echinacea pallida* Nutt. e *Echinacea purpurea* L.) são pertencentes a família Asteraceae e Compositae, são plantas silvestres e nativas Americanas cujas principais características botânicas são as raízes apumadas, cilíndricas, estriadas longitudinalmente, que desprendem odor aromático e sabor adocicado provocando um discreto adormecimento na língua¹⁵ devido às *isobutilamidas*, substâncias com capacidade anestésica da mucosa oral, encontradas em altas concentrações no caule e raízes, e que caracterizam esta atividade ^{15,16}.

Das onze espécies de *Echinacea*, apenas três são utilizadas com fins terapêuticos, nomeadamente, *Echinacea angustifolia* (DC.) Hell, *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. e *Echinacea purpurea* (L.) Moench ¹.

Dentre vários constituintes, os compostos aos quais é atribuída uma maior importância e considerados os principais responsáveis pela atividade biológica da planta incluem as alquilamidas ou alcamidas, os poliacetilenos (compostos lipofílicos), os polissacarídeos ¹⁷, derivados do ácido cafeico e glicoproteínas (compostos hidrofílicos) ^{18,19}. No gênero *Echinacea* são encontradas mais de 20 alquilamidas diferentes ²⁰⁻²².

Ação imunomoduladora

Diversas plantas medicinais têm sido usadas como alternativa terapêutica no aumento da resistência imunológica, dentre essas plantas, destaca-se a EP. Apesar de terem sido isolados diversos compostos ativos na planta, a sua vasta

complexidade química não permite identificar um só composto que seja responsável por esta ação, acreditando-se que todos atuem em sinergia ²³.

Uma das formas de imunomodulação pela *EP* ocorre através da estimulação de células “natural killer” (NK), componentes do sistema complemento e macrófagos, o qual desempenha um papel fundamental na defesa do organismo humano, através da fagocitose, geração de radicais livres, mediação de processos inflamatórios e secreção de uma variedade de substâncias bioquimicamente diferentes, como enzimas, citocinas anti e pro-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), e outras substâncias como o óxido nítrico (NO) e EROs, que *in vitro* foram capazes de promover a redução de tumores e eliminação de bactérias e fungos ²⁴⁻²⁶.

Os principais efeitos imunomoduladores desta planta resultam em efeitos antifúngicos, antibacteriano, antiviral, antioxidante, anti-inflamatório e anticancerígeno ^{23, 27}.

Os efeitos imunomoduladores dessa planta estão envolvidos no aumento da atividade das células NK junto com os linfócitos TCD8+ o qual liberam enzimas *perforinas* e *granzimas*. Essas enzimas penetram nas células infectadas e ativam as proteases como a EROs e NO, induzindo a morte celular por apoptose²⁸. Registou-se também uma ativação dos macrófagos e um aumento na produção de interleucina-1 (IL-1), interferon- β 2 e o TNF- α ²⁹. A imunomodulação pode ser exercida mediante a potencialização ou supressão de elementos do sistema imunológico ³⁰.

As espécies de *Echinaceas* são compostas

por polissacarídeos, glicoproteínas, alcamidas, ácido chicórico, glicosídeos, resina, óleo essencial, mucopolissacarídeos, entre outros. O mucopolissacarídeo (heteroglicanos) tem ação no sistema imune. A fração polissacarídica em forma de extrato aquoso junto com o ácido chicórico, alcamidas e as glicoproteínas, é capaz de aumentar a produção de leucócitos e de linfocinas, principalmente os níveis séricos de properdina, estimulando a produção de Interferon (IFN), ocorrendo a inibição da hialuronidase e aumento da atividade fagocítica de macrófagos ³¹.

Estudos indicam que a *EP* apresentou propriedades imunomoduladoras, que promovem a atividade fagocítica *in vitro* e *in vivo*. Essas atividades imunoestimulantes são atribuídas aos polissacarídeos que desencadeiam processos imunológicos relacionados a efeitos antivirais como quimiotaxia, fagocitose e apoptose celular devido à ativação de neutrófilos, macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e NK, os quais são as primeiras linhas para defesa autoimune contra processos infecciosos. Além dos constituintes como o ácido clorogênico e ácido caftárico, que são capazes de promover a inibição da geração de radicais livres e a peroxidação lipídica, envolvidos no desenvolvimento do processo inflamatório ³².

O ácido chicórico é capaz de promover um aumento da fagocitose celular *in vitro*, tornando eficaz a estimulação da produção de citocinas em células infectadas, levando assim, à inibição da resposta inflamatória.

Estudos utilizando extratos aquosos e etanólicos de *EP*, mostraram eficácia contra

células epiteliais contaminadas com o vírus Influenza e *Herpes simplex* Vírus (HSV), e dessa forma, foi observado que a primeira linha de defesa do organismo frente às infecções do trato respiratório superior eram capazes de atuar pela liberação de IL-8, peptídeos como as defensinas beta 2 (hBD-2), moléculas intracelulares de adesão 1 (ICAM-1) e receptor do fator ativador de plaquetas (PAFr), inibindo as expressões e os processos virais inflamatórios nas vias respiratórias humanas ^{11,23,33}.

Ação antiviral

Estudos demonstraram que as partes aéreas e as raízes, tal como os extratos aquosos e etanólicos de *EP*, apresentam atividade antiviral potente contra o vírus Influenza A, *Herpes simplex* e coronavírus; atuando nas partículas virais alterando o percurso infeccioso através da modulação de citocinas ^{11,23}. Outros estudos demonstraram que os extratos de *Echinacea* apresentaram atividade antiviral relevante contra H3N2 tipo IV, H1N1 tipo IV, *Herpes simplex* e rinovírus, com reversão de respostas pró-inflamatórias induzidas por vírus ^{34,35, 36,37}.

Estudos sugerem que o consumo de fitoterápicos como *Echinacea* spp, considerada uma substância bioativa, podem melhorar a resposta imune com efeitos promissores na inibição da replicação viral, além disso foi demonstrado potencial atividade em infecções por COVID-19, mostrando efeitos promissores na interrupção da transmissão, reduzindo suscetibilidade e melhorando a gravidade dos sintomas causados pelo SARS-CoV, MERS-CoV e outras infecções virais ³⁸. Recentemente, foi demonstrado que preparações de *Echinacea*,

especificamente *E. purpurea*, podem representar um importante agente antiviral útil no tratamento da COVID-19, modulando a entrada, internalização e replicação viral ³⁹.

Essa planta minimiza a produção de citocinas liberadas durante o processo infeccioso como os TNF- α , IL-6 e IL-8 o qual desenvolve um quadro de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS) levando a uma produção excessiva de hipercitocinemia. De maneira imunológica, conclui-se que, a grande causa da “tempestade de citocinas” está associada a molécula T-Helper 1, a qual por meio dessa tempestade, gera um “desligamento” de IL-4 e IL-10, que são fatores de inibição da síntese de citocinas ⁴⁰.

As infecções respiratórias virais podem, por sua vez, originar complicações, em função do aparecimento de infecções secundárias bacterianas, tais como otites e pneumonias ^{41,42}.

Estudos *in vitro* com recurso a preparações isoladas de alquilamidas da espécie *E. purpurea* e *E. angustifolia*, revelaram a capacidade de inibição das enzimas ciclo-oxigenase e 5-lipoxigenase, levando deste modo, a uma diminuição da síntese de mediadores pró-inflamatórios, contribuindo para a atividade anti-inflamatória ⁴³⁻⁴⁵.

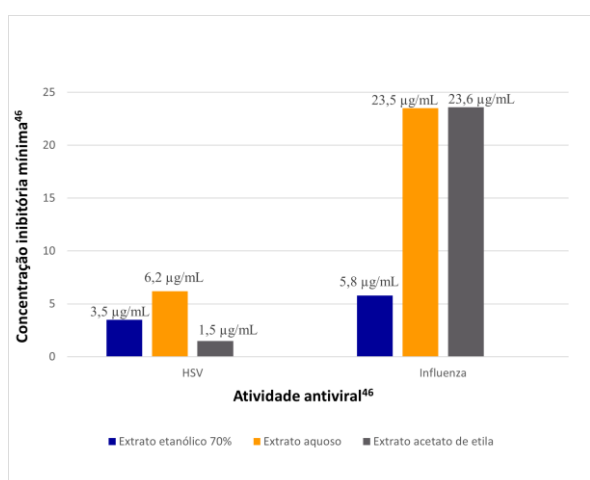
O principal componente ativo da planta, o qual possui propriedades anti-inflamatórias no organismo humano, provém de compostos lipofílicos alquilamidas (alcamidas) encontradas na raiz e em tubérculos da planta que estimula a ação do sistema imunológico, promovendo ação moduladora dos macrófagos na liberação de NO, citocinas de TNF- α e IL-1.

Estudos demonstraram que a utilização de

um extrato de *E. purpurea* (extrato 95% de partes aéreas e 5% de raízes) promoveu potente atividade antiviral contra o vírus Influenza do tipo A (H1N1), revelando uma interação da *E. purpurea* com as fases iniciais de ligação do vírus aos receptores das células bloqueando o efeito infeccioso, impedindo desta forma, a entrada do vírus nas células. Esse estudo, a partir do extrato etanólico, demonstrou inibição do vírus Influenza após transferências sucessivas do vírus em culturas de células Vero, em que o extrato da planta estava presente ³⁵.

A Figura 1 apresenta os resultados obtidos nos estudos conduzidos por Vimalanathan et al., (2005) na Universidade de Ottawa, Canadá, com extratos etanólico 70%, aquoso e acetato de etila onde foi avaliada a atividade antiviral dos extratos com a finalidade de verificar a redução da carga viral e relacionada as Infecções Respiratórias Agudas ⁴⁶.

Figura 1. Concentração inibitória mínima (MIC₁₀₀) (µg/ml) dos extratos de *E. purpurea* contra HSV vírus Influenza⁴⁶.



A Figura 1 mostra a atividade dos extratos estudados com linhagem celular Vero infectadas

com HSV e Influenza, e representa as concentrações inibitórias mínimas dos diferentes extratos ⁴⁶.

De acordo com a Figura 1, pode-se afirmar que o extrato preparado com acetato de etila da EP utilizado na concentração 1,5 µg/mL apresentou perfil de atividade antiviral contra o HSV, pois mostrou melhor índice de inibição da concentração viral quando comparado aos extratos aquoso e etanólico 70% ⁴⁶.

O estudo também avaliou os três extratos para a inibição do vírus Influenza. Os resultados indicam que o extrato etanólico 70% na concentração de 5,8 µg/mL apresenta melhor perfil de inibição da atividade do vírus Influenza quando comparado com os extratos aquoso e acetato de etila que apresentaram capacidade inibitória equivalente, porém em concentração maior⁴⁶.

Os pesquisadores observaram que a utilização do extrato etanólico 70% mostraram eficácia na atividade imunomoduladora devido aos componentes presentes na planta como alcanidas, ácido chicórico e polissacarídeos. É provável que essa ação imunomoduladora ocorra pela atividade fagocítica dos macrófagos através da produção de citocinas para o controle viral, aumentando a resistência as infecções do trato respiratório superior ¹⁴.

Diante do presente estudo, é notório que os compostos fenólicos podem agir de maneira sinérgica em conjunto com outros componentes terapêuticos da planta a partir de concentrações de extratos em diferentes proporções. Os resultados obtidos na avaliação da atividade antiviral dos extratos mostram a diminuição da carga viral, sendo necessários estudos

randomizados *in vivo* para comprovação e viabilidade do efeito terapêutico profilático.

Um estudo conduzido por Schapowal et al. (2009) demonstrou que a utilização de um extrato etanólico preparado a partir das partes aéreas da planta (95%) e raízes (5%), resultou em uma potente atividade antiviral, fortalecendo o sistema imunológico através de mecanismo de evasão do vírus Influenza e HSV, e propriedades terapêuticas das alquilamidas, promovendo aumento da atividade do macrófago no combate ao vírus e reduzindo o processo inflamatório ocasionado pelas proteínas virais ⁴⁷.

Estudos demonstram que a inibição viral por extratos de *Echinacea* se dá através do mecanismo de inibição da transcrição celular pela VP16 do vírus HSV inativando a replicação viral celular através da célula apresentadora de antígeno MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) do tipo 1 ao linfócito TCD8 e Interferon- γ em que a expressão dos genes α é reprimida, impossibilitando a replicação do material genético do vírus na célula ⁴⁸.

É descrito que extratos de *Echinacea* em vírus Influenza podem inibir a ligação das glicoproteínas de superfície do vírus, como a hemaglutinina e neuroaminidase, com o receptor celular ácido siálico do hospedeiro ⁴⁹. Sendo assim, não sucederá a clivagem de liberação de partículas virais.

As alquilamidas, presentes na parte aérea e raízes da planta, apresentam efeito anti-inflamatório. É proposto que os anticorpos reconhecem as proteínas virais e sinalizam para os macrófagos atacarem o antígeno, impedindo a liberação de partículas virais através do NO,

TNF- α e IL-1. Uma vez que toda infecção, inclusive infecções virais, podem gerar um processo inflamatório, há liberação de ácido araquidônico e prostaglandinas, ocasionando dor e edema. Através das propriedades das alquilamidas nos macrófagos, tem-se a inibição das prostaglandinas que, conseqüentemente, inibe o metabolismo da cascata do ácido araquidônico, inclusive a cicloxigenase-2 (COX-2), ocorrendo diminuição da inflamação ocasionado pela infecção viral ¹.

Um estudo clínico randomizado realizado com 150 voluntários no início dos sintomas gripais, analisou os efeitos clínicos de uma formulação de EP obtida a partir de extrato etanólico 40% contendo alquilamidas, ácido chicórico e polissacarídeos em concentrações de 0,25; 2,5; 25,5 mg/mL, respectivamente, e de uma formulação placebo. Ambas as formulações (EP e placebo) foram administradas aos voluntários por um período de 7 dias, com oito doses (5 mL/dose) no primeiro dia e três doses nos dias subsequentes. Os resultados demonstraram uma diminuição dos sintomas em um período de 7 dias no grupo que recebeu a formulação de EP, apresentando uma melhora de 23% nos sintomas gripais. Foi comprovado, por meio de exames laboratoriais, que o extrato de EP promoveu um aumento significativo no número de leucócitos totais circulantes e células NK, melhorando a resposta imune ¹³.

Schapowal, Klein e Johnston (2009) realizaram um estudo clínico com extratos 95% de EP em 2548 pacientes com infecções do trato respiratório. Os resultados comprovaram uma redução em 50% de complicações virais ⁴⁷.

Em 2012 Jawad e colaboradores conduziram

um estudo clínico randomizado, por um período de quatro meses, com 755 voluntários saudáveis com a finalidade de avaliar a eficácia e segurança de extrato etanólico de EP na prevenção de resfriado comum. Os voluntários receberam a preparação de extrato de EP ou placebo. Durante a pesquisa, os voluntários foram instruídos a registrar os eventos adversos e eventuais episódios de resfriados e, nesses casos, foi realizado rastreamento de vírus em amostras de secreções nasais. Os resultados indicaram que o extrato de EP reduziu o número total de episódios de resfriado, inibiu resfriados confirmados por vírus e preveniu infecções recorrentes nos voluntários que seguiram o protocolo terapêutico, além disso, foi demonstrado que a segurança do uso do extrato de EP não foi inferior ao placebo ¹².

CONCLUSÃO

Esse estudo evidenciou que a planta EP apresenta uma potencial atividade antiviral e imunomoduladora útil na prevenção e tratamento de episódios gripais relacionados principalmente ao vírus Influenza. No entanto, se faz necessário a realização de novos estudos, principalmente *in vivo*, quanto a utilização terapêutica contra o HSV. Apesar de vários estudos com extratos de EP demonstrarem atividade farmacológica, ainda não estão completamente elucidados todos os mecanismos envolvidos no controle das infecções respiratórias agudas.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. *Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol. 2005; 57(8):929-54.
2. Moerman D. Native American herbal prescription sticks-Indigenous 19th Century Pharmacopeias, HerbalGram. 2008; 77: 48-53.
3. Hobbs C. "Echinacea: A literature review; Botany, history, chemistry, pharmacology toxicology and clinical Uses." Herbalgram. 1994; (30):33-48.
4. Flannery MA. From rudbeckia to echinacea: the emergence of the purple cone flower in modern therapeutics. Pharm Hist. 1999;41(2):52-9.
5. Houghton P. Herbal products. Part 3. *Echinacea*. Pharm. J. 1994; 253: 342-343.
6. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. Annu Rev Med. 2000; 51:407-21
7. Starr I. Influenza in 1918: recollections of the epidemic in Philadelphia. 1976. Ann Intern Med. 2006 Jul 18;145(2):138-40.
8. Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol. 2001 Oct;91(4):572-9.
9. Crosby AW. America's Forgotten Pandemic. The Influenza of 1918, 2^a ed, Cambridge: Cambridge University Press, v. 14, p. 337, 2003.
10. World Health Organization (Who). Infectious diseases, Regional Office for Africa, 2016. Disponível em: http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/. Acesso em: Abril. 2022.
11. Tsai YL, Chiou SY, Chan KC, Sung JM, Lin SD. Caffeic acid derivatives, total phenols, antioxidant and antimutagenic activities of *Echinacea purpurea* flower extracts. LWT - Food Science and Technology. 2012; 46:169-176.
12. 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. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012:841315.

13. Goel V, Lovlin R, Chang C, Slama JV, Barton R, Gahler R, Bauer R, Goonewardene L, Basu TK. A proprietary extract from the echinacea plant (*Echinacea purpurea*) enhances systemic immune response during a common cold. Phytother Res. 2005 Aug;19(8):689-94.

14. Barrett B. Medicinal properties of *Echinacea*: a critical review. Phytomedicine. 2003 Jan;10(1):66-86.

15. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. Pdr (Physicians' Desk Reference) for Herbal Medicines: The information standard for complementary medicines, 2ª edição. Thomas Medical Economics Montvale, v. 858, p. 261-262, 2000.

16. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med. 1998 Nov 9;158(20):2200-11

17. Ferreira IC, Barros L, Abreu RM. Antioxidante in wild mushrooms. Curr Med Chem. 2009;16(12):1543-60.

18. Mistříková, I.; Vavěrková, Š. Morphology and anatomy of *Echinacea purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida* and *Parthenium integrifolium*. Biologia. 2007, 62: 2-5.

19. Ardjomand-Woelkart K, Bauer R. Review and Assessment of Medicinal Safety Data of Orally Used *Echinacea* Preparations. Planta Med. 2016 Jan;82(1-2):17-31.

20. Bauer R, Remiger P, Wagner H. Alkamides from the roots of *Echinacea angustifolia*. Phytochemistry. 1989; 28:505-8.

21. Lienert D, Anklam E, Panne U. Gas-chromatography-mass spectral analysis of roots of *Echinacea* species and classification by multivariate data analysis. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 1998; 9:88-98.

22. Sloley BD, Urichuk LJ, Tywin C, Coutts RT, Pang PK, Shan JJ. Comparison of chemical components and antioxidants capacity of different *Echinacea* species. J

Pharm Pharmacol. 2001 Jun;53(6):849-57.

23. Hudson JB. Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012:769896.

24. Kapai NA, Anisimova NY, Kiselevskii MV, Sitdikova SM, Slavetskaya MB. Selective cytokine-inducing effects of low dose *Echinacea*. Bull Exp Biol Med. 2011 Apr;150(6):711-3.

25. Zagumenniko VB, Babaeva EY, Petrova AL, Malakhov IP. Studies oh total ash and moisture in *fresh Echinacea purpurea* herb. Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal. 2012; 46(10): 26-28.

26. Fonseca FN, Papanicolaou G, Lin H, Lau CB, Kennelly EJ, Cassileth BR, Cunningham-Rundles S. *Echinacea purpurea* (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. Int Immunopharmacol. 2014 Mar;19(1):94-102.

27. Sharifi-Rad M, Mnayer D, Morais-Braga MFB, Carneiro JNP, Bezerra CF, Coutinho HDM, Salehi B, Martorell M, Del Mar Contreras M, Soltani-Nejad A, Uribe YAH, Yousaf Z, Iriti M, Sharifi-Rad J. *Echinacea* plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. Phytother Res. 2018; 32(9):1653-1663.

28. Cruvinel WM, Junior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, Andrade LEC. Sistema imunitário: parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo. 2010; 50(4): 434-447.

29. Luetig B, Steinmüller C, Gifford GE, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. J Natl Cancer Inst. 1989 May 3;81(9):669-75.

30. Fischer G, Hübner SO, Vargas GD, Vidor T. "Imunomodulação pela própolis." Arquivos do Instituto Biológico, 2008; 75: 247-253.

31. Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. Pharmacogn Rev. 2015 Jan-Jun;9(17):63-72.

32. Stanisav Ljevic I, Stojičević S, Veličković D, Veljković V, Lazić A. Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Echinacea* (*Echinacea purpurea* L.) Extracts Obtained by Classical and Ultrasound Extraction. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2009; 17 (3): 478-483.
- 33 Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, Kohut ML, Cunnick JE. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple *Echinacea* species. J Med Food. 2007 Sep;10(3):423-34.
34. Dobrange E, Peshev D, Loedolff B, Van den Ende W. Fructans as Immunomodulatory and Antiviral Agents: The Case of *Echinacea*. Biomolecules. 2019 Oct 16;9(10):615.
35. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized *Echinacea purpurea* extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). Virol J. 2009 Nov 13;6:197
36. Senchina DS, Martin AE, Buss JE, Kohut ML. Effects of *Echinacea* extracts on macrophage antiviral activities. Phytother Res. 2010 Jun;24(6):810-6
37. Vimalanathan S, Schoop R, Hudson J. High-potency anti-influenza therapy by a combination of *Echinacea purpurea* fresh herb and root tinctures. J. Appl. Pharm. Sci. 2013, 3: 1–5.
38. Boozari M, Hosseinzadeh H. Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. Phytother Res. 2021 Feb;35(2):864-876
39. Nagoor Meeran MF, Javed H, Sharma C, Goyal SN, Kumar S, Jha NK, Ojha S. Can *Echinacea* be a potential candidate to target immunity, inflammation, and infection - The trinity of coronavirus disease 2019. Heliyon. 2021 Feb;7(2):e05990.
40. Bilate AM. “Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações Terapêuticas.” Temas de Reumatologia Clínica. 2007; 8:2.
- 41 Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J. 2000 Apr;19(4):293-8
42. Dolin R. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19thed., Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J., Loscalzo J. (Eds.). Common Viral Respiratory Infections, v.19, p. 1211-1213, 2015.
43. Müller-Jakic B, Breu W, Pröbstle A, Redl K, Greger H, Bauer R. In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from *Echinacea* and *Achillea* species. Planta Med. 1994 Feb;60(1):37-40.
44. Clifford LJ, Nair MG, Rana J, Dewitt DL. Bioactivity of alkamides isolated from *Echinacea purpurea* (L.) Moench. Phytomedicine. 2002 Apr;9(3):249-53
45. Cech NB, Kandhi V, Davis JM, Hamilton A, Eads D, Laster SM. Echinacea and its alkylamides: effects on the influenza A-induced secretion of cytokines, chemokines, and PGE₂ from RAW 264.7 macrophage-like cells. Int Immunopharmacol. 2010 Oct;10(10):1268-78.
- 46 Vimalanathan S, Kang L, Amiguet VT, Livesey J, Arnason JT, Hudson J. *Echinacea purpurea*. Aerial Parts Contain Multiple Antiviral Compounds. Pharmaceutical Biology. 2005; 43(9): 740-745.
- 47 Schapowal A. Efficacy and safety of Echinaforce® in respiratory tract infections. Wien Med Wochenschr. 2013 Feb;163(3-4):102-5.
48. Wilson AC, Mohr I. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. Trends Microbiol. 2012 Dec;20(12):604-11
49. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. Science. 2004 Jul 16;305(5682):371-6.