

**FUNDAÇÃO HERBARIUM DE SAÚDE E PESQUISA
ASOCIAÇÃO ARGENTINA DE FITOMEDICINA**

EQUINÁCEA
Fundamentos para seu Emprego em
Fitomedicina

ELISABETH BOMTEMPO MARTINS

Varginha
Novembro , 2005

ÍNDICE

1-JUSTIFICATIVA	4
2-OBJETIVOS	4
3-MATERIAIS UTILIZADOS	4
4-DADOS BOTÂNICOS	4
5-ORIGEM	4
6- PARTES UTILIZADAS	4
7- CONSTITUINTES QUÍMICOS	4
8- INDICAÇÕES	5
9- ESTUDOS CLÍNICOS	5
10-CONCLUSÃO	11
11-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11

1- Justificativa:

A Equinácea tem sido amplamente utilizada, tendo em vista seus supostos efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios. O presente estudo pretende, através da literatura disponível e trabalhos científicos publicados, verificar se há embasamento para esta aplicação.

2- Objetivos:

Analisar as informações disponíveis, confirmando ou não a efetividade da utilização dos extratos de equinácea como imunomodulador e antiinflamatório.

3- Materiais utilizados:

Fontes bibliográficas diversas.

4- Dados Botânicos:

4.1- Espécies utilizadas: *Echinacea angustifolia* (DC.) Heller (Cunha, 2003), *Echinacea pallida* (Nutt) Nutt (Newall, 2002), *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Newall, 2002).

4.2- Família: Asteraceae/ Compositae (Newall, 2002).

4.3- Descrição: Trata-se de uma erva perene, com altura de meio metro. Raiz axonomorfa, talo delgado, aveludado. Folhas ásperas, lanceoladas ou lineares, opostas, inteiras, com largura entre 7,5 e 20 cm. Inflorescência solitária sobre um pedúnculo terminal, com pétalas radiais de 3 cm de largura e de cor púrpura (*E. purpurea*). Florescem desde meados do verão até o princípio do outono (Gruenwald et al., 2000).

5- Origem:

A *E. angustifolia* é originária dos prados da parte sudoeste dos Estados Unidos, a *E. purpurea* e a *E. pallida* da parte central e oriental do EUA (Cunha, 2003).

6- Partes utilizadas: Rizoma e raiz (Newall, 2002).

7- Constituintes químicos:

Equinacosídeos A e B (derivados do ácido caféico);
Equinacinas (polissacarídeos);
Óleos voláteis e alcanidas (D'Ipólito, 2005).

8- Indicações:

8.1- Uso interno: Tratamento adjuvante de infecções recidivantes das vias respiratórias e das via urinárias excretórias (Cunha, 2003).

Possui ação imunoestimulante, antiinflamatória, antibacteriana e antiviral (Cunha, 2003).

Tem sido usada tradicionalmente no tratamento de furunculose, septicemia, secreção nasofaríngea, piorréia, tonsilite e especificamente furúnculos, carbúnculos e abscessos (Newall, 2002).

Na profilaxia e tratamento da gripe, inflamações orofaríngeas, rino-sinusites e bronquites, principalmente em doentes com imunidade diminuída ou fazendo quimioterapia (Cunha, 2003).

8.2- Uso externo: Feridas superficiais de má cicatrização (Schilcher, 2005).

Sob a forma de pomadas ou em compressas nas queimaduras, feridas purulentas, acne e outras inflamações ou ulcerações cutâneas (Cunha, 2003).

8.3- Usos aprovados pela Comissão E: Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário (Cunha, 2003).

9- Estudos clínicos:

9.1- Um estudo clínico controlado por placebo de 160 pacientes com infecções do trato respiratório superior foi realizado, utilizando uma tintura hidroalcoólica da planta (1:5) na proporção de 90 gotas/ dia. O tempo de duração das infecções diminuiu de 13 para 9,8 dias para infecções bacterianas e de 12,9 para 9,1 dias para infecções virais (Alonso, 1998).

9.2- Foram realizadas várias experiências com preparações comerciais de Equinacin® (suco natural das partes aéreas) e Esberitox® (mistura de *E. purpurea*, *E. angustifolia*, *Baptista tinctoria* e *Thuja occidentalis*). Na maioria dessas experiências, realizadas com injeções intravenosas em pequenos grupos de pacientes, não foi adotado o método aleatório e duplo cego. Os quadros clínicos abrangeram infecções e cicatrização de feridas, poliartrites, influenza, resfriados, infecções das vias aéreas superiores, eczema, psoríase, infecções do trato genitourinário, alergias, candidíase, infecções ginecológicas, osteomielite crônica e úlceras cutâneas crônicas (Newall, 2002).

9.3- Em ensaios *in vitro*, os componentes ativos da equinácea têm demonstrado efeitos protetores sobre o tecido conectivo da pele, protegendo o colágeno dos danos causados pelos radicais superóxido e hidroxila gerados no sistema xantina/ xantina oxidase (Facino, 1995).

9.4- Também em estudo *in vitro*, as alcanidas poliinsaturadas da *E. angustifolia* demonstraram possuir efeito inibitório sobre as atividades da ciclooxigenase microssomal e sobre a 5-lipoxigenase leucocitária, sugerindo um efeito antiinflamatório (Muller-Jakic, 1994).

9.5- Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliou o tratamento do resfriado comum com equinácea em pó encapsulada. Foram observados 148 estudantes universitários com resfriados comuns de início recente. Foi administrada uma preparação com a planta seca em pó encapsulada, na dose de 1g, seis vezes ao dia, no primeiro dia da doença e três vezes ao dia nos dias subseqüentes, no máximo por 10 dias. Foram avaliadas a gravidade e duração dos sintomas do trato respiratório superior. Não foram registradas diferenças estatisticamente significantes entre equinácea e placebo (Barret BP, 2002).

9.6- Avaliação da atividade antiinflamatória *in vivo* e *in vitro* de *Echinacea purpurea* (L.) e *Hypericum perforatum* (L.) contra edema de pata de ratos induzido por carragenina. Cada droga foi administrada por via oral a ratos na dose de 30 e 100 mg/kg, duas vezes ao dia. Só a dose mais alta inibiu significativamente a formação de edema. O presente estudo sugere que o efeito anti-inflamatório destes extratos poderia ser relacionado em parte com a modulação de expressão de COX-2 (Raso GM, 2002).

9.7- Avaliação do efeito imunomodulador de extratos vegetais hidroalcoólicos (*Thuia occidentalis*, *Baptisia*, *Echinaceae purpurea* e *Echinaceae pallida*) na infecção pelo vírus da influenza tipo A, em ratos. O extrato foi administrado aos ratos pela água, durante 14 dias, iniciando 6 dias antes da infecção intranasal com o vírus da influenza tipo A. As experiências demonstraram a atividade imunomoduladora dos extratos, com maior sobrevivência dos animais tratados (Bodinet C, 2002).

9.8- Equinácea estimula função de macrófago no pulmão e baço de ratos normais. Um estudo *in vivo* com ratos, analisou o efeito imunomodulador de preparações de equinácea com diferentes concentrações de seus princípios ativos: derivados do ácido caféico, polissacarídeos e alcanidas. Os ratos eram tratados via oral com estas preparações, duas vezes ao dia durante 4 dias. A atividade de fagocitose dos macrófagos alveolares foi aumentada com concentrações crescentes dos componentes de equinácea. Estes resultados sugerem que as preparações de equinácea que contêm ótimas concentrações de ácido de caféico, polissacarídeos e alcanidas são potencialmente efetivos estimulando *in vivo*, resposta imune não específica em ratos normais (Goel V, 2002).

9.9- Os mucopolissacarídeos de alto peso molecular situados na raiz, têm demonstrado possuir um efeito imunomodulador demonstrado em vários níveis: aumento da taxa de properdina, elevação da produção de interferon, inibição da hialuronidase e aumento da capacidade de fagocitose dos macrófagos. As provas foram corroboradas *in vivo* e *in vitro* com a fração

polissacarídea em forma de extrato aquoso (Meissner F., 1980; Wagner H. et al., 1985).

9.10- Provavelmente seus componentes ativos possuem uma grande afinidade com as membranas das células imunocompetentes. Uma das primeiras evidências a nível imunológico foi observada com a injeção da fração polissacarídea da equinácea, onde se constatou uma elevação dos granulócitos e da fagocitose histogênica (Chone B., 1965).

9.11- Em provas *in vitro* a fração polissacarídea estimula a produção de interleucinas 1 e 6 por parte dos macrófagos, assim como a produção do (FNT) *Fator de Necrose Tumoral*. Em qualquer dos casos, o efeito imunológico produz intermediários reativos ao oxigênio, o qual é vital para a sobrevivência e multiplicação dos microrganismos (Wagner H., 1987).

9.12- Quanto à ação inibitória sobre a *hialuronidase*, se sabe que esta enzima organiza o grau de polimerização e viscosidade dos espaços extracelulares favorecendo a expansão dos processos infecciosos. Nesse sentido, a equinácea impede sua capacidade despolimerizante semelhante à de outras substâncias como a *rutina*, *hesperidina*, *catequina*, *estrógenos* e *glicocorticóides* (Molinero I., 1992).

9.13- A atividade antihialuronidase (deletérea para a cápsula de um microrganismo) tem uma equivalência com a *cortisona* na ordem de 0,03 ml para 1 mg de *cortisona*, calculando-se em sete vezes esta cifra como capaz de inibir a enzima em 100% (Bonadeo I., 1973).

9.14- A elevação do nível de *properdina* é um indicador não específico do poder de resistência do organismo, havendo-se observado que intervêm nos processos de lise bacteriana. A manutenção da taxa de *properdina* guarda uma relação direta com a liberação de polissacárides. Tem-se observado que quando se injetam os polissacárides ocorre uma resposta bifásica, ou seja, uma queda inicial do teor de *properdina* que logo começa a elevar-se progressivamente mantendo-se durante longo tempo nesta situação (Molinero I., 1992).

9.15- Quanto ao nível de *interferon* se pode constatar um aumento no teor do mesmo logo após a administração de polissacárides de *equinácea*. O *interferon* não é específico de um vírus pelo que pode ser ativo contra vários, embora seja específico da espécie e uma vez que se produz só pode ser utilizado naquela mesma espécie onde se iniciou a infecção (Wacker A. & Hilbig J., 1978).

Se sabe que o *interferon* é um produto celular natural que se gera em resposta à aparição de vírus ou elementos nucléicos estranhos para o organismo, podendo-se detectar após decorridos 120 minutos do início da infecção. Entre outras coisas o *interferon* fabrica uma substância denominada "TIP" (*Traduction Inhibitory Protein*) que se fixa aos ribossomas nucleares bloqueando seletivamente a tradução

de ARN viral, inibindo de tal forma a replicação do vírus sem prejudicar a tradução do ARN mensageiro do hospedeiro.

9.16- Dos capítulos florais se isola o *ácido cichórico* o qual tem demonstrado *in vitro*, incrementar a fagocitose celular (Brown D., 1996).

9.17- Não obstante, as *alcamidas* extraídas da raiz da equinácea parecem ser os compostos de maior importância no incremento da função fagocitária. Estas e os derivados polares do *ácido caféico* (*equinacósido*, *verbacósido* e *ácido clorogénico*) contribuem no incremento da fagocitose, aumentando a atividade dos polimorfonucleares em 27% e a liberação de linfoquinas pelos linfócitos em quase 180%. As *alcamidas* constituintes da *E. purpurea* teriam maior potência que as encontradas na *E. angustifolia* (Bauer R., 1996).

9.18- As *alcamidas* de cadeia longa provenientes da *E. angustifolia* tem exibido propriedades antitumorais *in vivo*, inibindo o crescimento do tumor de Walker em ratos como o da leucemia linfocítica (p 388) (Voaden D. and Jacobson M., 1972).

9.19- A capacidade de fagocitose pode ser medida através de provas de quimioluminescência sobre sangue total heparinizado frente a extratos de *equinácea*, que parece ter um efeito estimulante dose-dependente (Gaisbauer M. et al., 1990).

9.20- No ano de 1994 apareceu na Alemanha um trabalho de revisão que englobava 34 investigações científicas prévias sobre *equinácea*, encontrando os autores alguns erros metodológicos e de interpretação em quase metade dos trabalhos publicados, pelo que concluíram que devem realizar-se maior quantidade de estudos para extrair resultados mais conclusivos (Melchart D. et al., 1994).

Realmente, sobre um total de 34 investigações, 26 delas respondiam à característica de prova clínica controlada das quais 18 foram aleatórias e 11 duplo cego. Deste grupo de 26 ensaios, 6 utilizaram unicamente extratos puros de *equinácea* enquanto que 20 o faziam com extratos que combinavam *equinácea* com outras drogas vegetais. Em todos os casos se tratou de verificar a capacidade de respostas imuno-profiláctica dos extratos em pacientes, alcançando um índice de eficácia médio de 70% comparado aos grupos controle. Os autores deste trabalho de revisão não estavam totalmente de acordo com o sistema de qualificação de eficácia proposto em quase metade dos trabalhos.

Entre os 20 preparados compostos ou mistos, 16 pertenciam ao produto *Esberitoxâ* que contém *equinácea*, *baptisia* e *thua*. O resto foi realizado sobre o produto *Resistan* que contém em sua fórmula *equinácea angustifolia*, *baptisia*, *eupatorium* e a solução homeopática *arnica* D2. Com respeito aos estudos efetuados sobre preparados que continham unicamente *equinácea*, os mesmos demonstraram que a

utilização da tintura da raiz em altas doses (180 gotas diárias) como preventivo de enfermidades respiratórias das vias superiores. Entretanto, a metade da dose (90 gotas) não demonstrou ser superior ao placebo.

9.21- Os *fitosteróis* participam do mecanismo antiinflamatório e a *isobutilamida* se comporta como um inibidor específico da enzima *lipooxigenase* a qual também participa nos processos inflamatórios (Ríos Cañavate J., 1995).

9.22- As *alcamidas* são outros componentes da *equinácea* (como também da espécie *Achillea*) que tem demonstrado atividade inibitória, *in vitro*, sobre a *5-lipoxigenase* e *ciclooxigenase* (Muller Jakic B. et al., 1994).

9.23- Os *mucopolissacárideos* estão também citados como agentes antiinflamatórios tissulares (Tubaro A. et al., 1987; Handa S. et al., 1992) sendo ensaiados como potenciais agentes anti-HIV (Duke J., 1991).

9.24- Extratos de raiz de *equinácea* têm demonstrado reduzir os sintomas inflamatórios articulares em 42 pacientes tratados oralmente. No plasma dos mesmos se pode constatar um aumento no conteúdo de linfócitos e no número de imunoglobulina A, como também uma redução dos processos de peroxidação lipídica (Babynina L. et al., 1994; Hryzhak M. et al., 1994).

9.25- Na área dermatológica, os extratos aquosos purificados da raiz de *equinácea* e a fração polissacarídea, produzem a inibição do edema induzido pelo *óleo de algodão* na orelha de ratos. Neste estudo, o extrato aquoso foi reportado como mais efetivo por uso tópico do ponto de vista antiinflamatório, que a *benzidamida* (Tragni E. et al., 1985).

9.26- Tem sido relatado que as aplicações tópicas de *equinácea* aceleram a transformação de fibroblastos em fibrócitos uma vez que estimulam a elevação das células epidérmicas do estrato germinativo, o qual explica seu uso popular como cicatrizante. Vale recordar que em 1831 um médico alemão já havia comunicado a eficácia da *equinácea* na restauração de tecidos epiteliais danificados (Schumacher A. & Friedberg K., 1991).

9.27- Quanto ao seu importante papel como agente protetor de vias aéreas superiores, um estudo duplo cego realizado na Alemanha com 180 pacientes voluntários com sintomas respiratórios tais como congestão nasal, rinite, resfriados e estado gripal, foram divididos em três grupos. O primeiro deles foi tratado com 900 mg diários de extrato de *equinácea*; um segundo grupo recebeu 450 mg e o terceiro foi tratado com placebo. Ao final de quatro dias, o primeiro grupo foi o único que mostrava diminuição estatisticamente significativa dos sintomas (Bräunig B. et al., 1992).

9.28- Um estudo anterior realizado com 1.280 crianças que sofriam de bronquite aguda de repetição foram separados em dois grupos. O primeiro recebeu o suco fresco de *equinácea*, enquanto que o segundo recebeu o

tratamento antibiótico convencional. Passados alguns meses, as crianças do primeiro grupo tiveram menores percentuais de recidivas do que os do segundo grupo (Baetgen D., 1988).

9.29- Outro estudo similar (duplo cego) realizado na Alemanha utilizando 108 pacientes com sintomas respiratórios recorrentes, foram tratados durante oito semanas com extrato obtido do suco fresco de plantas de *equinácea* (conservado em álcool a 22º) em uma dose de 2-4 ml diários. O grupo tratado com a droga ativa obteve melhoras substanciais comparado ao grupo placebo, observando-se um espaçamento da aparição de recidivas (Schöneberger D., 1992).

9.30- O *equinacosídeo*, substância derivada do *ácido caféico*, tem demonstrado propriedades bacteriostáticas, enquanto que os *poliacetilenos* teriam propriedades bacteriostáticas e fungistáticas (Sicha J. et al., 1989).

9.31- Estudos *in vitro* têm demonstrado a atividade inibidora de *equinácea* sobre *Trichomonas vaginalis*, a qual justifica seu uso tópico em forma de unguentos ou lavagens vaginais (Van Ginkel A., 1997).

9.32- Estudos *in vitro* com extratos aquosos e alcoólicos demonstraram efeitos antivirais da *equinácea* frente aos vírus da Infuenza, Herpes e da Estomatite Vesicular (Wacker A. and Hilbig W., 1978).

9.33- Um recente estudo duplo cego realizado por cientistas ingleses e alemães sobre 160 pacientes afetados por infecções virais e respiratórias, nos quais prevaleciam sintomas tais como tosse, febre, cefaléia, catarro e sinusite, determinou que a administração de 900 mg diários de extratos de raiz de *Equinácea pallida*, provocaram uma melhora significativa no grupo que tomou o extrato em comparação com o grupo controle (Dorn M. et al., 1997).

9.34- A adição de *Equinacea purpurea* aos tratamentos antifúngicos convencionais permite reduzir as intercorrências de vulvovaginites por cândida (Coeugniet E. & Kühnast R., 1986).

9.35- Mais tarde, investigadores da Universidade de Munique descobriram que os polisacarídeos da *equinácea* administrados em forma injetável proporcionaram uma proteção de 100% contra infecções por *Listeria monocytogens* e de 90% contra *Candida albicans* (Roesler J. et al., 1991).

9.36- Um interessante trabalho de recente divulgação demonstrou o incremento entre 30 a 45% da fagocitose granulocítica e monocítica sobre *Candida albicans*, *in vitro*, à partir de uma combinação de extratos das raízes de *E. purpurea* e *Eleutherococcus senticosus* (Wildefeuer A. & Mayerhofer D., 1994).

9.37- Diversas investigações realizadas em ratos, demonstraram que os compostos polifenólicos da *equinácea* se comportariam como agentes antioxidantes (Paranich A. et al., 1994).

9.38- Observou-se também que as preparações tópicas com extrato de equinácea protegeriam o colágeno dos tecidos dos danos causados por irradiações UVA e UVB, encontrando-se o *equinacosídeo* e os ácidos orgânicos derivados do *cafeoil-etílico* como os principais componentes protetores (Facino R. et al., 1995).

9.39- Outras linhas de investigação sugerem o benefício do emprego de tintura de raízes e flores frescas de *Equinácea purpúrea* em úlceras gástricas (Voitenko H. et al., 1995).

9.40- Se existem algumas discrepâncias quanto à concentração de princípios ativos entre iguais exemplares, se pode dizer que não existem grandes diferenças a nível terapêutico entre as duas espécies comerciais mais difundidas: *E. angustifolia* e *E. purpurea* (Foster S., 1996).

9.41- Deve-se estar atento quanto a numerosas adulterações detectadas com *Parthenium integrifolium* L., a partir da presença (por cromatografia de camada delgada) de ésteres sesquiterpênicos próprios desta última e pela ausência de *ácido chicórico*; assim como falsificações com *Calendula officinalis* (Alonso J., 1997).

10- Conclusão:

As diversas pesquisas citadas dão suporte à utilização de extratos de equinácea como imunoestimulante e antiinflamatório por via oral. Seu emprego tópico se justifica pelas suas propriedades fungistáticas, bacteriostáticas, anti-oxidantes, anti hialuronidase e cicatrizantes.

11- Referências Bibliográficas:

- Alonso J.: *Fitoterapia: Equinácea*. Rev. Farmacéutica Dosis. Año 4, nº 34, pp. 24-26. (1997).

- Alonso, Jorge R. *Bases Clínicas y Farmacológicas*. Buenos Aires: Isis ediciones S.R.L, 1998. 1039 p.

- Babynina L.; Voitenko H. and Bentsa T.: *Immunomodulating activity of nastoyka echinoceja purple de tintura in treatment of proliferative arthritis*. Farmatsevychnyi Zhurnal, Kiev. Nº 4, pp. 104-7 (1994).

- Baetgen D.: *Treatment of acute bronchitis in children: a practice study with an immunostimulant from E. purpurea*. T. W. Pädiatrie. Nº 1, pp. 66-70. (1988).

- Bauer R.: *Two day symposium on Phytomedicines at the 212^o American Chemical Society Meeting*. Florida, August 27-28. (1996).
- Bonadeo I.: *Riv. italiana ess.* Nº 53, pp. 281. (1971).
- Bräunig B. et al.: *Echinacea purpurea radix for strngthening the inmune response in flu- like infections.* *Zeisc. für Phytotherapie.* Nº 13, pp. 7-13. (1992).
- Brown D.: *European phytomedicines: research updates on chemistry, pharmacology and clinical application* HerbalGram nº 39, pp. 62-66. (1996).
- Chone B.: *Arzneimittel Forschung.* Nº 11, pp. 611 (1965).
- Coeugnet E. and Kühnast R.: *Recurrent candidiases: adjuvant immunotherapy with different formulations of Echinacinâ* . *Therapiewoche.* Nº 36, pp. 3352-8. (1986).
- Cunha, A. Proença da : Silva, Alda Pereira da: Roque, Odete Rodrigues. *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.* Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 701 p.
- D'Ippolito, João A.C.; Rocha, Leandro M.; Silva, Ronaldo F. *Fitoterapia Magistral: Um Guia Prático para a Manipulação de Fitoterápicos – Anfarmag.* São Paulo: Publicações Anfarmag, pp 87-90. (2005).
- Dorn M. et al.: *Placebo-controlled, double-blind study of Echinacea pallidae radix in upper respiratory tract infections.* *Complementary Therapies in Medicine.* Vol. 5, nº 1, pp. 40-2 (1997).
- Duke J.: *Hierbas con Potencial Anti-Sida.* *Medicina Holística.* Nº 28, pp. 39-42. (1991).
- Facino R.; Carini M.; Aldini G.; Saibene L.; Pietta P. and Mauri P.: *Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from the radical induced degradation: a potential use of Echinacea extracts in the prevention of skin photodamage.* *Planta Medica.* Nº 61, pp. 510-514. (1995).
- Foster S.: *Echinacea: an herb for all seasons.* *Herbs for Health.* Pp. 18-22. March 1996.
- Gaisbauer M.; Schelich T.; Stickl H. and Wilczek I.: *Untersuchungen zum einfluss von Echinacea purpurea M. auf die phagozytose von granulozyten mittels messung der chemiluminiszenz.* *Arzeinmittel Forschung* Nº 40, (5), pp. 594-8. May 1990.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. et al., P D R for Herbal Medicines - The Information Standard for Complementary Medicines, 2^a edição, Thomson Medical Economics at Montvale, 2000, 858 p.
- Handa S.; Chawla A. & Sharma A.: *Plants with antiinflammatory activity.* *Fitoterapia.* Vol. 63: 3-31 (1992).

- Hryzhak M.; Ornat S.; Hudikov Y.; Voitenko H.; Fundytus V. and Semeniv D.: Frankovsk I. Medicine Institute Ukraine. *Farmatsevtychnyi Zhurnal*, Kiev. N° 3, pp. 76-8 (1994).
- Meissner F.: *Dissertation München*. 1980.
- Melchart D.; Linde K.; Worku F.; Bauer R. and Wagner H.: *Immunomodulation with Echinacea: a systematic review of controlled clinical trials*. *Phytomedicine*, vol. 1, pp. 245-254 (1994).
- Molinero I.: *La suspensión integral de equinácea en la estimulación de la inmunidad*. *Medicina Holística*. N° 29, pp. 68-72. (1992).
- Muller Jakic B.; Breu W.; Probstle A.; Redl K.; Greger H. and Bauer R.: *In vitro, inhibition of ciclooxigenase and 5-lipooxygenase by alkamydes from Echinacea and Achillea spp.* *Planta Medica*. 60 (1): 37- 40 (1994).
- Newall, Carol A.; Anderson Linda A., Phillipson, J. David. *Plantas Mediciniais: Guia para Profissional de Saúde*. Tradução de Mirtes Frange de Oliveira Pinheiro. São Paulo: Editorial Premier, 2002. 308p. Título original: *Pharmaceutical Press*.
- Paranich A.; Pocherniaeva V.; Dubinskaia G.; Mishchenko V.; Mironova N.; Gugalo V. & Nazarets V.: *Effect of supposed radioprotectors on oxidation-reduction of vitamina E in the tissues of irradiated rats*. *Rad. Biol. Radioecology*. Vol. 33, nº 5, pp. 653-7 (1993).
- Raso GM, Pacilio M, Di carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R: *In vivo and in vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpúrea na Hypericum perforatum*. Department of Experimental Pharmacology, University of Nápoles Frederico II, Via Montesano 49, 80131 Naples, Italy.
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix*. N° 37-38, pp. 80-85. (1995).
- Roesler J. et al.: *Internal Journal of Immunopharmacology*. Vol. 13, nº 1, pp. 27-37. (1991).
- Schöneberger D.: *The influence of immune stimulating effects of pressed juice from Echinacea purpurea on the course and severity of colds*. *Forum Immunology*. N° 8, pp. 2-12. (1992).
- Schumacher A. & Friedberg K.: *The effect of E. angustifolia on non specific cellular immunity in the mouse*. *Arzneimittelforschung*. Vol. 41, nº2, pp. 223-7 (1991).
- Sicha J.; Hubik J. and Dusek J.: *Substances in the Echinacea family wich are potential antiviral agents and immunostimulants*. *Cesk Farm*. Vol. 38, nº 9, pp. 424-8 (1989).

- Tragni E. et al.: *Evidence from two classical irritation tests for an anti-inflammatory action of a natural extract echinacea*. *Fd. Chem. Toxic.* N° 23, pp. 317-9 (1985).
- Tubaro A.; Tragni E.; Negro P.; Galli C. and della Loggia R.: *Journal of Pharm. Pharmacol.* 39: 567 (1987).
- Van Ginkel A.: *Monografía: Equinácea*. *Rev. Fitomédica.* N° 9, pp. 72-81 (1997).
- Voaden D. & Jacobson M.: *Tumor inhibitors*. *Journal of Med. Chem.* N° 15, pp. 619-23 (1972).
- Voitenko H.; Varchenko V.; Lipkan H. et al.: *Influence of preparations made from roots and flowers of E . purpurea over formation of experimental stomach dystrophy*. *Farmatsevychnyi Zhurnal, Kiev.* 5: 86 (1995).
- Wacker A. & Hilbig W.: *Medicine Plan. Research.* N° 33, pp. 89-102. (1978).
- Wacker A. & Hilbig W.: *Virus inhibition by Echinacea purpurea*. *Planta Medica.* N° 33, pp. 89-102 (1978).
- Wagner H.; Proksch A.; Kreutzkamp B.; Bauer J. and Vollmar A.: *In vitro phagocytosis stimulation by means of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminescence model*. *Planta Medica*, pp. 139-144. (1985).
- Wagner H.: *Zeitschrift für Phytotherapie.* N° 8, pp. 125-6. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1987.
- Wildfeuer A. and Mayerhofer D.: *The effects of plant preparations on cellular functions in body defense*. *Arzneimittelforschung.* Vol. 44, n° 3, pp. 361-66 (1994).