LINEA

Chá+

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Elaboração

Ana Beatriz Baptistella

Nutricionista formada em 1999 pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional e Nutrição Esportiva Funcional. Membro do The Institute for Functional Medicine. Professora convidada dos cursos de Nutrição Clínica e Esportiva Funcional. Autora de 05 livros na área de Nutrição Funcional e revisora de mais 15 livros. Atuou como coordenadora científica da VP centro de Nutrição Funcional por 19 anos, gerenciando toda a área de conteúdo técnico científico da empresa. Atualmente trabalha como consultora científica para grandes empresas e realiza palestras de Nutrição em diferentes áreas incluindo Nutrição Clínica e Nutrição Esportiva. Atendimento clínico em consultório focado em melhora da qualidade de vida e rendimento esportivo.

Índice

01 - HIDRATAÇÃO & SAÚDE
03 - CONSUMO DE CHÁ & SAÚDE
05 - CHÁS & EFEITOS DIURÉTICOS
05 - CHÁS COM AÇÃO DIURÉTICA
05 - HIBISCOS
06 - CHÁ VERDE
09 - CONCLUSÃO
10 - ESTRESSE & ANSIEDADE
11 - CHÁS COM EFEITOS CALMANTES
11 - MARACUJÁ
12 - CAPIM-LIMÃO
12 - CAMOMILA
13 - ERVA CIDREIRA
14 - ALIMENTOS COM POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO: CANELA, GENGIBRE & CÚRCUMA
14 - CÚRCUMA
15 - GENGIBRE
16 - CANELA
16 - CONCLUSÃO
17 - SAÚDE IMUNOLÓGICA
20 - NUTRIENTES COM AÇÃO IMUNOMODULADORA
20 - ZINCO
21 - SELÊNIO
22 - VITAMINA C
23 - VITAMINA B12
23 - VITAMINA D
25 - CONCLUSÃO
26 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hidratação & Saúde

A água é o principal constituinte do corpo humano, representando de 40 a 62% do peso corporal, que está distribuída nos espaços extra (35%) e intracelulares (35%, divididos entre fluidos intersticiais e plasma), distribuída ao longo dos diferentes sistemas (Figura 1) (Perrier *et al.*, 2014). Por apresentar uma variedade de funções fisiológicas, níveis inadequados de hidratação podem afetar a saúde de diferentes formas, influenciando a capacidade cognitiva (Ma, 2019). Desta forma, a manutenção de níveis adequados de hidratação é essencial para a manutenção do equilíbrio orgânico e influencia o funcionamento do corpo humano.

O consumo e eliminação da água ocorre por meio de um equilíbrio dinâmico. Estima-se que diariamente há um *turnover* de 3,6 + 1,2L em função das perdas urinárias, fecais, transdérmicas e respiratórias (Johnson *et al.*, 2017). Apenas uma pequena quantidade de água é produzida pelo organismo (a chamada "água metabólica" que corresponde a 250-350ml/dia); além disso, a capacidade de armazenar água no organismo é limitada – desta forma é necessária sua reposição diária. Por esse motivo, a água é chamada de nutriente mais essencial à saúde (Perrier *et al.*, 2021). A água pode ser considerada como um nutriente essencial pois, embora o ser humano possa sobreviver algumas semanas sem comida, ele não sobrevive mais do que alguns dias sem ingerir água.

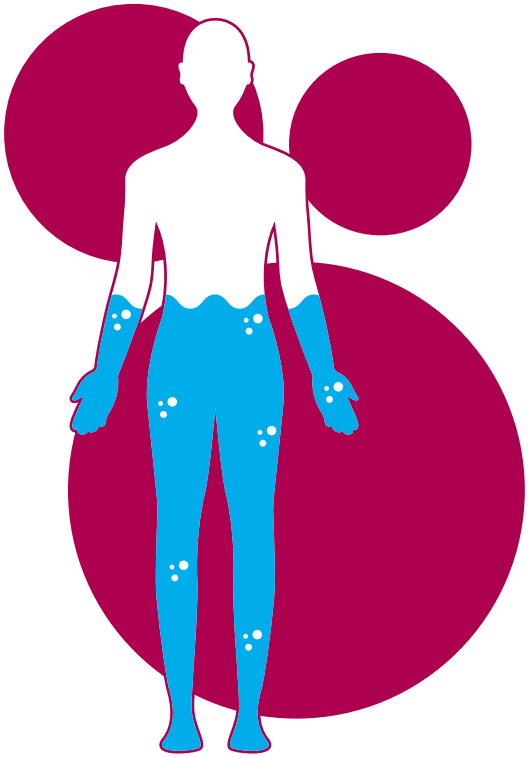


FIGURA 1. *DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA NOS DIFERENTES TECIDOS CORPORAIS.*

TECIDO ORGÂNICO	*% DE TECIDO*
CÉREBRO	80 – 85
RINS	80 – 85
CORAÇÃO	75 – 80
PULMÕES	75 – 80
MÚSCULOS	70 – 75
FÍGADO	70 - 75
PELE	70 – 75
SANGUE	50
OSSOS	20 – 25
DENTES	8 – 10

Fonte: Kubala, 2021.

A ampla distribuição da água nos compartimentos corporais se dá devido às diversas funções essenciais que está envolvida (Benelam & Wyness, 2010; Grandjean & Campbell, 2004; Aranceta-Bartrina *et al.*, 2016):

- É um componente chave dos fluidos que formam a saliva (auxiliando na deglutição e processos digestivos), dos fluidos sinoviais (que amortecem as articulações) e dos fluidos que preenchem e lubrificam os olhos (humor vítreo e lágrimas). Participa ainda do fluido cerebrospinal que dá sustentação para o sistema nervoso;

- Por participar de diferentes fluidos, a água está envolvida em praticamente todas as reações biouímicas orgânicas, além de atuar como um solvente (visto que na água estão dissolvidos os eletrólitos necessários para o equilíbrio hidroeletrolítico);
- É necessária para a produção de urina e eliminação dos metabólitos endógenos;
- Auxilia na regulação da temperatura corporal;
- Por estar presente no plasma e fluidos intersticiais, participa ativamente do transporte de nutrientes.

Devido a essas importantes funções da água no metabolismo endógeno, quadros de desidratação podem trazer importantes danos à saúde (incluindo alterações renais e cognitivas) e se manifestam por meio de alguns sinais e sintomas, a saber (Benelam & Wyness, 2010):

- *SEDE*
- *BOCA SECA*
- *FADIGA*
- *TONTURA*
- *INDISPOSIÇÃO*
- *FALTA DE ATENÇÃO*
- *OLHOS SECOS*
- *DORES DE CABEÇA*

Os neurônios são extremamente sensíveis às alterações na osmolaridade que podem ocorrer em casos de desidratação. Nesse sentido, a baixa ingestão hídrica pode promover sintomas de confusão mental, sonolência, alteração da memória e humor, fadiga e déficit de atenção. Vale lembrar que uma perda de fluidos correspondente a 2% do peso corporal já pode comprometer o nível de atenção e a disposição para atividades diárias usuais (El-Sharkawy *et al*., 2015; Muñoz *et al*., 2015).

A manutenção do equilíbrio hídrico endógeno é tão importante para a sobrevivência que o volume total de água corporal é fortemente mantido dentro de uma faixa estreita mesmo com grande variação na ingestão diária de água. Esse meticuloso controle é realizado por dois mecanismos osmótico-sensíveis por meio de dois elementos chave: (1) liberação da arginina vasopressina que age nos receptores V2R (vasopressina V2) nos ductos renais, poupando água em casos de baixa ingestão; (2) estimulação da sensação de sede (Perrier *et al*., 2021). A manutenção do balanço hídrico é realizada pelo sistema reninaangiotensina-aldosterona.

A sede tem a função primordial de manter um suprimento constante de água e sódio para o sistema cardiovascular, junto com a função renal. Essa regulação fisiológica garante que o volume plasmático e a osmolaridade se mantenham dentro dos limites fisiológicos por meio da liberação dos hormônios necessários para garantir a ingestão e conservação da água e sódio dentro do organismo. Um aumento na osmolaridade promove a liberação de água do ambiente intracelular para o sangue gerando uma desidratação específica nos osmoreceptores cerebrais que estimulam a sede e liberam o hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina), que aumenta sua concentração em até três vezes. O ADH, por sua vez, promove a retenção da água nos rins por meio da redução da sua excreção e do volume urinário. Já um quadro de desidratação extracelular (hipovolemia) estimula receptores vasculares específico que estimulam a hidratação e liberação de ADH (Figura 2) (Oka *et al*., 2020).

FIGURA 2. *RELAÇÃO ENTRE DESIDRATAÇÃO, SEDE E ADH.*

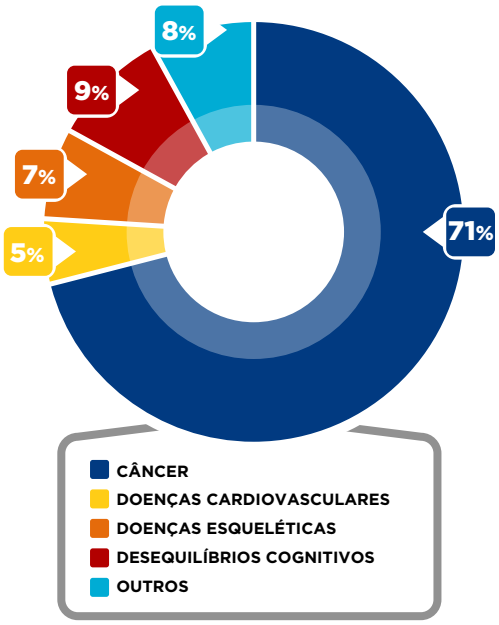
Fonte: Adaptado de Oka *et al.*, 2020.

Na prática, a sensação de sede é assumida como o melhor indicador da ingestão hídrica e para manter um volume urinário diário entre 2 e 3 litros o consumo de água deveria ser de 2,5 a 3,5l/dia (Perrier *et al.*, 2021). Apesar de toda sua importância, a ingestão de água é constantemente negligenciada pela população (Wertli & Suter, 2006). Estimativas europeias indicam que a ingestão diária de água pode variar de 720 a 2621ml (Gandy, 2015).

Consumo de chá & Saúde

Os chás têm sido consumidos há milhares de anos como hábito diário por pessoas de todas as idades e, junto com a água, é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo: estima-se que dois bilhões de xícaras de chá são consumidas diariamente em todo o mundo (Hayat *et al.*, 2015; Vuong, 2014; Brody, 2019). E há evidências sobre seus efeitos à saúde, melhorando tanto a saúde metabólica como a saúde cardiovascular (Khan & Mukhtar, 2013).

FIGURA 3. *PRINCIPAIS EFEITOS ASSOCIADOS AO CONSUMO DE CHÁ.*



Fonte: Adaptado de Yi *et al.*, 2019

Apesar de a preferência do brasileiro ser pelo café preto (o que faz com que no Brasil o consumo *per capita* anual seja de 10 xícaras de chá, bem abaixo da média mundial), entre 2010 e 2019 o consumo *per capita* de chás cresceu 53% de acordo com pesquisa realizada pelo instituto Euromonitor.
Os efeitos benéficos são atribuídos ao seu teor de polifenóis que influenciam a saúde cardiovascular, tem efeito protetor contra o câncer, efeito imunomodulador e influenciam o metabolismo de glicose e lipídios (Yi *et al.*, 2019). Uma recente revisão com meta-análise apresentou os principais efeitos do consumo de chá na saúde, conforme demonstrado na figura 3 (Yi *et al.*, 2019). Vale lembrar que os polifenóis têm importantes efeitos já elucidados incluindo ação antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora, podendo contribuir de forma positiva na redução do risco de desenvolvimento de diversas doenças crônicas (Hayat *et al.*, 2015).

Os chás podem ser preparados por três diferentes processos, conforme descrito na tabela 1 (CFN, 2021).

TABELA 1. *TIPOS DE PREPARO DOS CHÁS (CFN, 2021).*

INFUSÃO	DECOCÇÃO	MACERAÇÃO
Esse é o método mais comum utilizado para o preparo da maioria dos chás. Consiste em verter água fervente sobre a planta e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente, por período de tempo determinado. É o método indicado para partes da planta de consistência menos rígida, tais como: folhas, flores, inflorescências e frutos.	O preparo sob decocção é aquele que consiste na ebulição da planta em água potável por tempo determinado. Esse método é indicado para partes de droga vegetal com consistência rígida, tais como: cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas.	Nesse método a planta é deixada em contato com água à temperatura ambiente, por tempo determinado. Esse método é indicado para plantas que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento.

Os chás podem ainda ser classificados como solúveis quando resultantes da desidratação do extrato aquoso das espécies vegetais – e para consumir é recomendado apenas sua dissolução em água (Anvisa, 2010).

Desta forma, considerando as recomendações de hidratação diárias, o chá pode ser uma alternativa saudável para auxiliar no alcance das metas diárias, associando ainda benefícios extras a saúde devido ao seu teor de polifenóis.

Entretanto, para se alcançar os benefícios à saúde com o consumo de chá, é importante considerar alguns aspectos. De acordo com a planta escolhida, é necessário se respeitar o modo adequado de preparo (conforme descrito na tabela 1) – isso porque para folhas e flores não se recomenda sua fervura, enquanto raízes e rizomas devem passar por esse processo (CFN, 2021).

Outro ponto importante é que o consumo de chás deve fazer parte de uma dieta equilibrada e individualizada que contemple ainda a ingestão de água seguindo as recomendações citadas – nesse sentido ele pode ser uma estratégia adicional para a boa hidratação, mas não deve substituir integralmente a ingestão de água (visto que as recomendações falam sobre a importância do consumo de água pura). Se os chás forem consumidos seguindo essas premissas são considerados seguros, a não ser em casos de intolerâncias individuais específicas que precisam ser investigadas e consideradas pelo profissional de saúde no momento da prescrição nutricional.

Esse aspecto é importante visto que algumas plantas em específico, quando consumidas em excesso podem trazer impactos à saúde de acordo com a individualidade bioquímica de cada paciente. O chá verde é um exemplo importante – como os estudos já demonstraram ele é fonte de cafeína, que é a substância responsável por alguns dos seus efeitos benéficos (Musial *et al.*, 2020). Entretanto, sabemos que para indivíduos sensíveis aos efeitos da cafeína, o consumo dos seus alimentos fonte deve ser controlado de acordo com a sintomatologia e o momento de consumo (nesse caso, esses indivíduos não devem consumir bebidas que contenham cafeína no período noturno) (Nehlig, 2018).

É importante pontuar que a combinação de algumas plantas pode ser benéfica como no caso das ervas com ação calmante que podem ser combinadas para promover um efeito adicional ao indivíduo – e seu consumo pode ser realizado no período noturno para auxiliar na melhora da qualidade do sono. Entretanto, essa combinação deve ser feita entre plantas que possuem efeitos similares – mas nunca entre aquelas que possuem efeitos concorrentes.

CHÁS & EFEITOS DIURÉTICOS

Na baixa ingestão de água (ou em quadros de perda aumentada) há um aumento na concentração de solutos, com consequente aumento na osmolaridade – esses quadros de desidratação podem levar a alteração nos hormônios que regulam o equilíbrio hidroeletrolítico, como por exemplo na vasopressina (hormônio antidiurético) (Benelam & Wyness, 2010; Jéquier & Constant, 2010). Como já mencionado, a vasopressina é o hormônio responsável pela retenção de águas nos rins – e em casos de desidratação ou baixa ingestão hídrica, há um aumento na liberação de vasopressina (ao mesmo tempo que ocorre a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Nesse sentido, a baixa ingestão crônica de água pode estar associada a queixas de edema generalizado. Nestes casos algumas substâncias com efeitos diuréticos podem ser utilizadas (Wright *et al.*, 2007). Uma substância diurética é aquela que promove a perda de fluídos corporais, influenciando a função renal. E algumas plantas podem ter um efeito moderado como agente diurético (Wright *et al.*, 2007).

CHÁS COM AÇÃO DIURÉTICA

HIBISCOS

Dentre essas plantas, o hibisco merece destaque. As suas folhas e flores são utilizadas como agentes diuréticos visto que parecem agir como inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), resultando em melhora do controle da pressão arterial por redução na formação de angiotensina II que tem potente ação vasoconstritora. Um estudo experimental demonstrou que as antocianinas encontradas no hibisco são as substâncias responsáveis pela inibição da ECA (Ojeda *et al.*, 2010).

Alguns estudos já comprovaram essa ação diurética do hibisco. A oferta de *Hibiscus sabdariffa* promoveu um aumento significativo no volume urinário quando comparado ao placebo – tanto o grupo de hipertensos como normotensos, indicando uma alteração no equilíbrio hídrico (Onyenekwe *et al.*, 1999).

Outro modelo experimental demonstrou que, quando comparado a água, o consumo de hibisco promoveu um aumento no volume urinário similar àquele promovido pela hidroclorotiazida (Ribeiro *et al*., 1988). Resultados similares foram observados em um estudo recente que indicou um efeito diurético importante durante o período de 18h após o consumo do extrato – entretanto os pesquisadores demonstraram que a administração crônica do extrato de hibiscos promoveu alteração nas enzimas hepáticas (porém sem significância) (Njinga *et al*., 2020). Entretanto, em outro modelo, apesar de promover uma redução nos níveis pressóricos de ratos com hipertensão, o extrato de hibisco não influenciou o volume urinário (Odigie *et al*., 2003).

Em humanos, o consumo de 10g de hibisco com 500ml de água durante 4 semanas promoveu redução dos níveis pressóricos (tanto pressão sistólica como diastólica) de forma semelhante ao uso do captopril, além de aumentar os níveis de sódio urinário (Herrera-Arellano *et al*., 2004). Pesquisadores de Boston encontraram resultados semelhantes em indivíduos que não utilizavam medicamentos anti-hipertensivos: adultos com hipertensão moderada que consumiram 720ml/dia de chá de hibisco (1,25g/240ml) durante 6 semanas apresentaram redução da pressão sistólica, quando comparados àqueles indivíduos que consumiram placebo (-7,2 + 11.4 vs. -1.3 + 10.0 mm Hg; P = 0,030) (McKay *et al*., 2010).

Dentre os mecanismos propostos para justificar esse efeito diurético, pesquisadores do México propõem que a quercetina encontrada no hibisco tem um efeito no endotélio vascular promovendo a liberação de óxido nítrico, aumentando o vasorelaxamento renal por aumentar a filtração renal. Desta forma, propõe-se que o efeito diurético de hibisco pode ser mediado pela liberação de óxido nítrico (Alarcón-Alonso *et al*., 2012).

Um ponto importante que merece destaque é a composição de polifenóis do hibisco, visto que essa planta é rica em antocianinas com alto potencial antioxidante. Em função dessa composição, o consumo do extrato aquoso de hibisco por oito voluntários saudáveis foi associado com redução de malondialdeído (marcador de estresse oxidativo) e um aumento na atividade antioxidante (Frank *et al*., 2012).

Chá verde

O chá preparado a partir da *Camellia sinensis* é consumido há milhares de anos, especialmente pela população asiática (Japão e China). A folha da *Camellia sinensis* é submetida a diferentes processos de fermentação, resultando nos vários tipos de chá. No chá preto as folhas são fermentadas por meio da oxidação pelas enzimas polifenoloxidases; já no chá oolong ocorre apenas uma fermentação parcial. No chá verde, o processo de fermentação é inibido por meio da inativação térmica das enzimas. E, por fim, o chá branco é obtido de brotos e folhas jovens submetidas a um mínimo processo de secagem que permite que esse tipo de chá tenha uma menor quantidade de cafeína frente ao maior teor de compostos antioxidantes (Hayat *et al*., 2015; Pastoriza *et al*., 2017; Mao, 2013).

A *Camellia sinensis* é rica em diferentes polifenóis com destaque para as catequinas e teaflavinas que lhe conferem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobiano, anticarcinogênico, anti-hipertensivo, neuroprotetor, termogênico e modulados dos níveis de colesterol (Hayat *et al*., 2015).

De acordo com os diferentes métodos de processamento, o chá verde da *Camellia sinensis* recebe diferentes classificações, considerando seu sabor e potencial antioxidante (Musial *et al*., 2020). A tabela 2 apresenta um resumo dos diferentes tipos de chá verde.

TABELA 2. *DIFERENTES TIPOS DE CHÁ VERDE.*

TIPO DE CHÁ	*TEORES DE CAFEÍNA E L-TEANINA*
BANCHA	BAIXO TEOR
SENCHA	TEOR INTERMEDIÁRIO
MATCHA	ALTO TEOR

Fonte: Adaptado de Musial *et al*., 2020

Os processos tecnológicos empregados na fabricação do chá verde têm um importante impacto no seu potencial antioxidante, resultando em um teor de catequinas muito maior quando comparado ao chá preto (tabela 3). Isso ocorre como uma consequência da oxidação das catequinas a teaflavinas durante o processo de fermentação. Vale considerar também que o teor de compostos fenólicos (incluindo as catequinas) é dependente das condições de cultivo da erva, incluindo clima, temperatura, condições do solo, exposição solar e técnicas agrícolas (Musial *et al*., 2020).

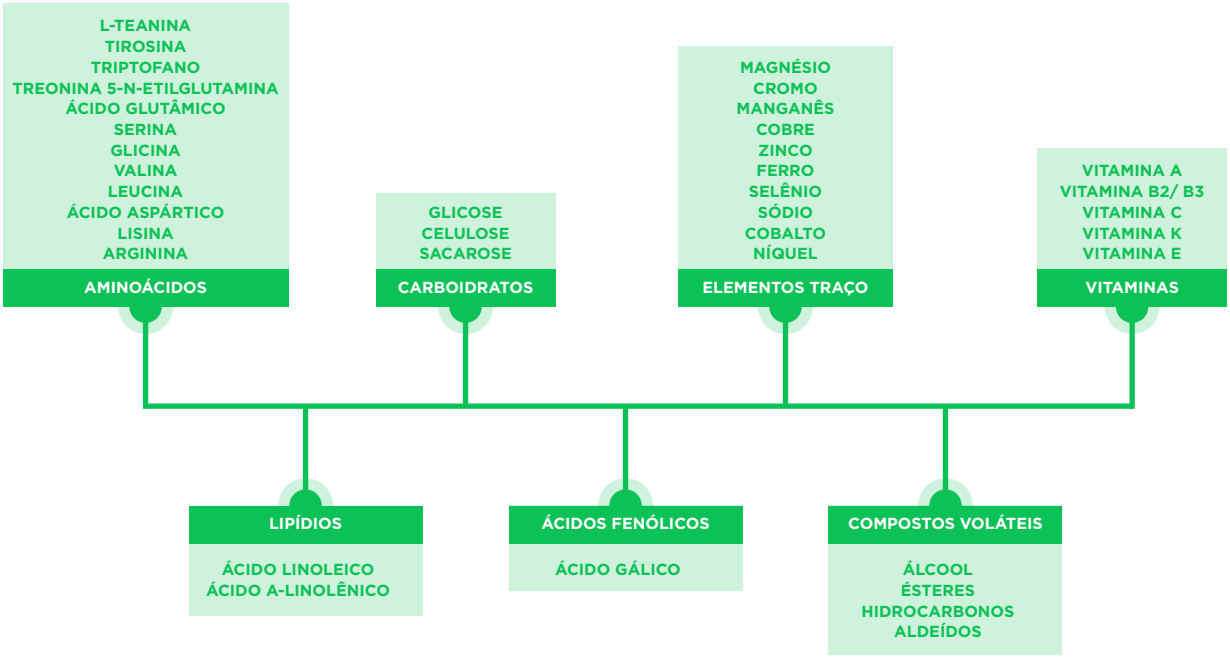
TABELA 3. *DIFERENÇAS ENTRE POLIFENÓIS DO CHÁ VERDE E CHÁ PRETO.*

CHÁ VERDE	*CHÁ PRETO*
EPICATEQUINA (EC)	TEAFLAVINA (TF1)
EPIGALOCATECIONA (EGC)	TEAFLAVINA-3-MONOGALATO (TF2A)
EPICATEQUINA GALATO (ECG)	TEAFLAVINA-3'-MONOGALATO (TF2B)
EPIGALOCATEQUINA GALATO (EGCG)	TEAFLAVINA-3,3'-DIGALATO (TF3)

Fonte: Adaptado de Musial *et al*., 2020; Cardoso *et al*., 2020; Steinmann *et al*., 2013.

As catequinas do chá verde pertencem ao grupo dos flavonoides – o grupo mais comum e diverso de polifenóis, com alto potencial antioxidante em função da presença de grupos hidroxila. A composição química do chá verde inclui mais de 10 grupos de compostos, incluindo ácidos fenólicos, polifenóis, aminoácidos, proteínas e gorduras (figura 4). Além do teor de polifenóis, o chá verde contém também xantinas como cafeína e teofilina (Ye *et al*., 2018).

FIGURA 4. *COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO CHÁ VERDE.*



Fonte: Adaptado de Musial *et al.*, 2020.

Dentre os diferentes efeitos à saúde atribuídos ao chá verde já citados anteriormente, destacam-se o efeito anti-hipertensivo. Isso porque as catequinas são responsáveis por aumentar a liberação de óxido nítrico por meio da redução do estresse oxidativo, promovendo um aumento no fluxo sanguíneo, exercendo um efeito vasodilatador (Oyama *et al.*, 2020). Em função desse efeito, uma meta-análise indicou que o consumo regular de chá verde pode promover redução nos níveis de pressão diastólica (Peng *et al.*, 2014).

Ainda, o chá verde parece ter um efeito diurético em função da presença de cafeína. Estudos indicam que doses altas de aproximadamente 250-300mg (equivalente a 5 – 8 xícaras de chá) podem resultar em um estímulo agudo de curto prazo na diurese, especialmente entre indivíduos com baixo consumo usual de cafeína (em função da tolerância aos efeitos da cafeína desenvolvida por indivíduos que apresentam um consumo regular) (Maughan & Griffin, 2003). Esses efeitos parecem ser atribuídos também a presença das catequinas e teaflavinas.

Um estudo experimental demonstrou que o chá verde, tanto em doses altas como em doses baixas, tem um potencial efeito diurético significativo; e quando comparado a hidroclorotiazida resultou em uma significante melhora na atividade diurética (Chakraborty *et al.*, 2014). Dentre os mecanismos identificados, merecem destaque: aumento da produção urinária de sódio, inibição da secreção de aldosterona, inibição da atividade da anidrase carbônica e ação diurética semelhante a tiazida (Abeywickrama *et al.*, 2010).

Conclusão

A hidratação adequada é essencial à vida, visto que a água é considerada um "nutriente essencial" e o suprimento das necessidades endógenas é totalmente dependente da sua ingestão diária. Nesse sentido, manter um estado adequado de hidratação influencia diretamente várias funções metabólicas como citado anteriormente. Adicionalmente, diversos tipos de chás podem ser utilizados para contribuir com os níveis diários de hidratação, trazendo ainda benefícios extras ao metabolismo, dependendo do tipo de chá e da sua composição nutricional. Entretanto, vale lembrar que o consumo de chás deve sempre ser realizado por meio de uma dieta equilibrada e individualizada, que respeite as características bioquímicas de cada paciente, visando garantir seus melhores benefícios à saúde.

ESTRESSE & ANSIEDADE

O estresse e a ansiedade são duas condições interconectadas que têm impactos substanciais na qualidade de vida. Em 2015 cerca de 264 milhões de pessoas apresentavam quadros de ansiedade (WHO, 2017). A depressão já atinge cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerada a segunda causa de incapacidade de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS, 2021). E dados alarmantes também são encontrados no Brasil: 86,5% da população apresenta sintomas de ansiedade (Ministério da Saúde, 2021).

O estresse pode ser definido como as respostas físicas e /ou psicológicas do nosso organismo frente a situações de perigo que podem afetar nossa homeostase metabólica e que são necessárias à nossa sobrevivência. Essa resposta ao estresse pode ser tanto positiva quanto negativa (Rom & Reznick, 2016).

O estresse prolongado está associado a diversas doenças crônicas incluindo hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, os efeitos do estresse psicológico estão associados com doenças relacionadas a ansiedade incluindo desordens alimentares, síndrome do intestino irritável e abuso de substâncias ilícitas (Pan *et al*., 2015; Hagstrom *et al*., 2018; Fitzsimmons & Bardone-Cone, 2011; Myers *et al*., 2009; Durand & Barlow, 2010), além de influenciar a capacidade cognitiva e de aprendizagem (interferindo no foco e atenção) (Nechita *et al*., 2018).

O estresse crônico usualmente está associado ao estado inflamatório crônico de baixo grau – que, por sua vez, determina nossas respostas fisiológicas e psicológicas aumentando o risco de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares, desordens metabólicas e câncer (Ridker, 2007; Iob & Steptoe, 2019).

Além disso, esse quadro também pode impactar a saúde cerebral, promovendo sintomas de alteração de humor e ansiedade (McEwen, 2017). Já foi demonstrado que uma proporção significante de pacientes com essas condições apresenta aumento de marcadores inflamatórios, com elevação no fluido cérebro-espinhal e aumento nas concentrações de citocinas inflamatórias e alterações genéticas (Haroon *et al*., 2012).

Desta forma, o aumento da inflamação (resultante da combinação de diferentes fatores de estilo de vida como dieta, nível de exercício físico, composição corporal, qualidade do sono, doenças pré-existentes e exposição a traumas psicossociais) pode contribuir para os desequilíbrios emocionais associados ao estresse (Felger, 2018).

Nesse sentido, nos últimos anos, terapias complementares têm sido propostas para tratar a ansiedade e desordens relacionadas com estresse, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o risco de efeitos colaterais decorrentes do uso de medicamentos farmacológicos (McCabe *et al*., 2017). Além disso, estratégias nutricionais com caráter anti-inflamatório se tornam essenciais – e dentre essas estratégias, chás e micronutrientes merecem destaque.

Chás com efeitos calmantes

Maracujá *(Passiflora edulis f. flavicarpa)*

Diversas espécies do gênero Passiflora tem sido utilizadas em muitos países como uma estratégia para tratar ansiedade, insônia, epilepsia e dor. Dentre as diferentes espécies existentes, a *Passiflora edulis f. flavicarpa* tem sido estudada por sua ação ansiolítica.

Um estudo experimental comprovou que o extrato da *Passiflora edulis f. flavicarpa* tem um efeito ansiolítico em baixas doses – sem conseguir, entretanto, identificar os possíveis compostos responsáveis por essa ação, além dos flavonoides (Deng *et al*., 2010). Resultados semelhantes foram observados por pesquisadores brasileiros: o tratamento com *P. edulis* promoveu efeitos ansiolíticos similares ao diazepam, sem causar alterações na memória (um risco associado com o uso do medicamento) (Barbosa *et al*., 2008). Outro resultado importante encontrado nesse estudo é que, comparado à *Passiflora alata*, *a P. edulis* tem um maior conteúdo de flavonoides (praticamente o dobro), o que explica os efeitos ansiolíticos obtidos com baixas doses (Barbosa *et al*., 2008).

Já uma revisão Cochrane avaliou dois estudos com 198 participantes e observou que, apesar da ausência de significância estatística, o extrato de passiflora (dose média de 90mg/dia) pode melhorar o desempenho profissional sem trazer efeitos colaterais de sonolência (comumente encontrados em pacientes que fazem uso de ansiolíticos farmacológicos) (Myiasaka *et al*., 2007).

Importante destacar que um outro grupo de pesquisadores brasileiros indicou, em modelo experimental, que o extrato aquoso do pericarpo do maracujá (*P. edulis flavicarpa*) na dose de 100 ou 300mg/kg promoveu um efeito ansiolítico importante e aumentou o estado de alerta entre os animais avaliados (Sena *et al*., 2009).

Esses efeitos ansiolíticos do maracujá são atribuídos ao seu teor de flavonoides e alcaloides – mas vale destacar que há variações nas quantidades disponíveis de acordo com a sazonalidade (Ozarowski & Karpinski, 2020; Dhawan *et al*., 2004).

Na *Passiflora edulis f. flavicarpa* há uma alta concentração de isovitexina e iso-orientina, com concentrações menores de orientina e vitexina (Gomes *et al*., 2017).

Eventos relacionados a depressão e ansiedade apresentam desequilíbrios entre os processos químicos de excitação e inibição. Um desses mecanismos envolve o sistema do GABA (ácido gama aminobutírico) pela ligação a sítios benzodiazepínicos do receptor GABA tipo A, que pode ser modulado por substâncias que promovem a regulação do fluxo de cloro nos canais iônicos (Wasowski & Marder, 2012; Sarris, 2018). A estrutura química dos flavonoides é compatível com esses receptores, tornando-os ligantes dos receptores GABA tipo A, o que justificaria sua ação ansiolítica (porém sem efeitos sedativos ou de relaxamento muscular) (Wasowski & Marder, 2012).

CAPIM-LIMÃO *(Cymbopogon citratus)*

As folhas do capim limão são frequentemente consumidas como infusão devido a suas propriedades terapêuticas, incluindo ações no trato digestório e no sistema nervoso. Avaliações do seu perfil de fitoquímicos indicam que o capim limão possui vários compostos bioativos incluindo polifenóis, taninos, alcaloides e saponinas. Além disso, seus óleos essenciais presentes nas folhas frescas exibem efeito ansiolítico por meio da ação nos receptores de GABA do tipo A (semelhante ao maracujá) (Hacke *et al*., 2020; Haque *et al*., 2018; Ekpenyong *et al*., 2015; Costa *et al*., 2011).

Diversos estudos experimentais já documentaram os efeitos ansiolíticos do capim limão, confirmando sua ação ansiolítica por meio dos receptores de GABA (Costa *et al*., 2011), melhora da interação social em animas com indução de convulsão (Umukoro *et al*., 2019), sem promover efeitos colaterais motores (tanto como óleo essencial como extrato aquoso) (Blanco *et al*., 2009).

CAMOMILA *(Matricaria chamomilla)*

A camomila está entre as plantas mais utilizadas em todo o mundo, estando na farmacopeia de 26 países, sendo extensivamente consumida como um agente calmante, sendo bem tolerada de uma forma geral (Mao *et al*., 2016).

Na forma de chá ou óleo, a camomila é frequentemente utilizada para promover relaxamento e efeito calmante. Entretanto, ainda não se tem seu mecanismo totalmente elucidado e há algumas propostas: seus flavonóides podem influenciar a ação de diferentes neurotransmissores (incluindo GABA, noradrenalina, dopamina e serotonina); podem modular o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; podem se ligar a receptores de GABA (Amsterdam *et al*., 2009).

Por esse uso tradicional, é possível encontrar na literatura alguns estudos clínicos randomizados que comprovam seus efeitos ansiolíticos benéficos. Em 2009 pesquisadores da Filadélfia recrutaram 57 pacientes com diagnóstico de Transtorno Generalizado de Ansiedade para receberem placebo ou um extrato de camomila de forma duplo cega durante 8 semanas. Para avaliar a sintomatologia, os pesquisadores utilizaram a escala *Hamilton Anxiety Rating* (HAM-A) – e avaliando os sintomas a cada semana foram aumentando progressivamente as doses (alcançando o máximo de 1100mg) entre os indivíduos que tinham uma redução menor do que 50% na pontuação total. Apesar das limitações descritas pelos autores (dose, sem padronização quanto ao horário de uso, falta de controle na randomização e tamanho da amostra), o uso da camomila promoveu uma redução significante na pontuação do questionário aplicado, indicando melhora nos sintomas de ansiedade (Amsterdam *et al*., 2009).

Em 2016, o mesmo grupo de pesquisadores executou uma nova pesquisa, dessa vez com 179 pacientes que receberam 1500mg do extrato de camomila durante 12 semanas durante a fase 1. Na fase 2, os indivíduos (n=93) que responderam ao primeiro tratamento, seguiram por mais 26 semanas de suplementação, entretanto de forma randomizada duplo-cega com placebo. Os resultados indicaram que o uso da camomila promoveu uma redução significante nos sintomas de ansiedade comparada ao placebo, sem promover efeitos colaterais. Além disso o tempo médio para uma recaída foi maior com o uso da camomila (11,4 + 8,4 semanas) do que com o placebo (6,3 + 3,9 semanas) – porém sem significância (Mao *et al*., 2016). Analisando os pacientes após as primeiras 8 semanas de suplementação, os pesquisadores encontraram respostas positivas nos sintomas de ansiedade similares àquelas promovidas pelo uso de terapias ansiolíticas medicamentosas (Keefe *et al*., 2016).

Em 2020, os pesquisadores utilizaram o mesmo protocolo em pacientes com ansiedade e depressão e observaram que a camomila, além de reduzir os sintomas de ansiedade, promoveu uma maior redução na pontuação do questionário de Hamilton para depressão (Amsterdam *et al*., 2020).

ERVA CIDREIRA *(Lippia alba)*

A erva cidreira também tem sido utilizada como um tranquilizante natural na medicina popular, especialmente na América do Sul e Central, além de ter efeitos antisséptico e analgésico e ser utilizado em desequilíbrios digestivos, respiratórios e cardiovasculares (Hennebelle *et al*., 2008).

Estudos experimentais comprovam os efeitos ansiolíticos da administração do óleo essencial com diferentes composições: (a) 55% citral, 10% β-miriceno; (b) 64% citral, 12% limoneno; (c) 55% carvona, 23% limoneno (Matos *et al*., 1996). Entretanto, é importante considerar que a análise de alguns compostos administrados de forma isolada (citral, miriceno e limoneno) indicou uma atividade sedativa quando administrados agudamente, porém sem efeito ansiolítico (Vale *et al*., 1999; Vale *et al*., 2002).

Pesquisadores brasileiros demonstraram que a administração experimental de óleo essencial por 14 dias (composto por carvona e limoneno) promoveu efeitos ansiolíticos sobre comportamentos defensivos (esquiva inibitória e fuga unilateral) implicados no transtorno de ansiedade generalizada, com destaque para o efeito tranquilizante da carvona (Hatano *et al.*, 2012).

Alimentos com potencial anti-inflamatório: Canela, Gengibre & Cúrcuma

Diversos alimentos ricos em polifenóis já tiveram seu potencial anti-inflamatório reconhecido em artigos científicos, entre eles a canela, gengibre e cúrcuma.

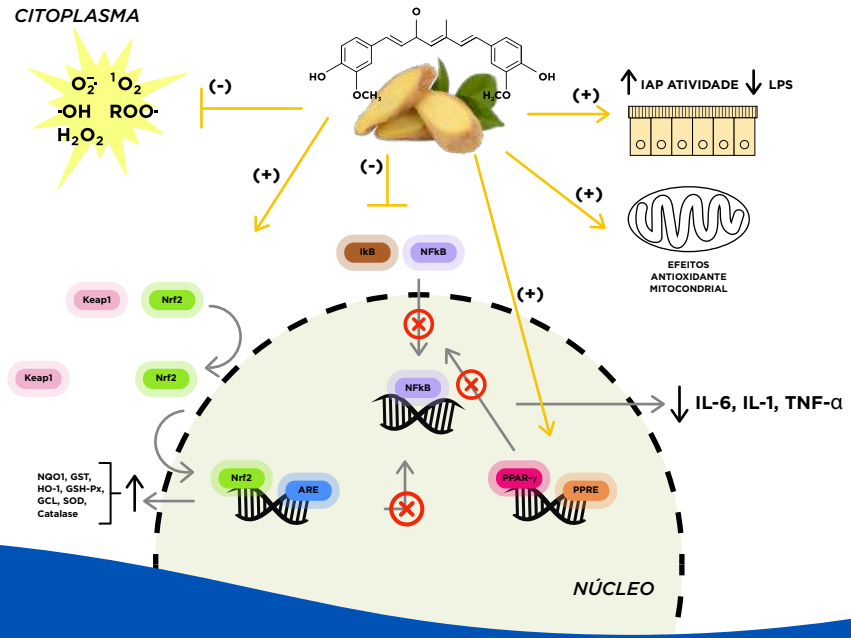
Cúrcuma

A cúrcuma é uma raiz da família *Zingiberaceae* originária da Índia comumente utilizada como tempero em função da sua cor e sabor. Além disso, a *Curcuma longa*, tem uma longa história de uso na medicina Ayurvédica em condições inflamatórias, possui três curcuminoides principais: curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina, além de óleo voláteis, proteínas, açúcares e resinas (Jurenka. 2009).

A curcumina é o principal polifenol encontrado na cúrcuma com importante ação antioxidante e anti-inflamatória (Kocaadam & Sanlier, 2017), além de efeito antidiabético, anticâncer e antienvelhecimento suportados por diferentes estudos (Kotha & Luthria, 2019).

O alto potencial antioxidante e anti-inflamatório da cúrcuma pode ser explicado pelos diferentes mecanismos de ação da curcumina, conforme demonstrado na figura 5. Os mecanismos incluem a sinalização da via do Nrf-2 e do PPAR-γ, inibição da via do NFkB e modulação da ação antioxidante mitocondrial, além de um efeito antioxidante direto sobre os radicais livres. Além disso, a curcumina também tem um efeito anti-inflamatório intestinal e funciona como um prebiótico, melhorando a composição da microbiota (Alvarenga *et al.*, 2018).

FIGURA 5. *EFEITOS ANTIOXIDANTES E ANTI-INFLAMATÓRIOS DA CÚRCUMA.*



Abreviação: O2-: ânion superóxido; •OH: radical hidroxila; H2O2: peróxido de hidrogênio 1O2: oxigênio singlet; ROO•: radical peroxil; Nrf2: Fator de transcrição nuclear; ARE: elemento de resposta antioxidante. NQO1: quinona oxidoreductase 1; GST: glutationa S-transferase, HO-1: heme oxigenase-1; GSH-Px: glutationa peroxidase; GCL: glutamato cisteína ligase, SOD: superóxido dismutase. IkB: inibidor de kinases;

NF-κB: fator nuclear κB; PPAR-γ: Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama; PPRE: elementos responsivos ao PPAR; IAP: fosfatase alcalina intestinal; LPS: lipopolissacarídeos; IL: interleucina; TNF-α: fator alfa de necrose tumoral.

Fonte: Alvarenga *et al.*, 201845

Diversos estudos já avaliaram os efeitos anti-inflamatórios da cúrcuma: uma revisão sistemática com meta-análise de 2019 demonstrou que a suplementação de curcumina (com doses entre 112 e 4000mg/dia) promove redução significativa de alguns marcadores inflamatórios, tais como, PCR ultrassensível, IL-6 e malondialdeído (Tabrizi *et al*., 2019).

Desta forma, considerando-se a associação da inflamação com quadros de depressão e ansiedade, a cúrcuma e a curcumina têm sido aplicadas em pesquisas com pacientes que apresentam esses desequilíbrios emocionais. Uma meta-análise de 2020 com 9 artigos selecionados (compreendendo pacientes com depressão e sintomas de ansiedade) demonstrou efeitos positivos na melhora da sintomatologia (Fusar-Poli *et al*., 2020).

Gengibre

O gengibre é de grande importância na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças. Mais de 400 compostos já foram identificados em sua composição, com maior destaque para o gingerol e shagaol, responsáveis pela ação anti-inflamatória e antioxidante (Simon *et al*., 2020).

Dentre os mecanismos propostos para justificar sua ação anti-inflamatória, destacam-se inibição da atividade da ciclooxigenase-2 e redução da produção de fatores inflamatórios (como TNFα, PCR ultrassensível e IL-β) (Van Breemen *et al*., 2011; Mozaffari-Khosravi *et al*., 2016; Mahluji *et al*., 2013).

Considerando-se seus efeitos anti-inflamatórios, alguns estudos têm demonstrado possíveis benefícios do gengibre na saúde emocional – e esses efeitos podem estar associados a capacidade do shagaol e gingerol de atravessarem a barreira hemato encefálica por difusão passiva, indicando que esses compostos podem ter importante ação no sistema nervoso central (Mohd Sahardi *et al*., 2019). Nesse sentido, o gengibre tem um efeito neuroprotetor por reduzir o estresse oxidativo, a apoptose e a inflamação, restabelecendo alterações morfológicas e estruturais, contribuindo para a manutenção das funções cerebrais (Mohd Sahardi *et al*., 2019).

Canela

O uso da canela é de mais de 4000 anos na medicina popular, especialmente na Ásia ondem tem sido tradicionalmente aplicada para o tratamento de desequilíbrios inflamatórios e doenças digestivas (Shen *et al*., 2012).

A canela também é uma especiaria com alto potencial antioxidante e anti-inflamatório pois possui compostos bioativos que modulam a via do Nrf2 resultando na inibição do estresse oxidativo (Li *et al*., 2019). Além disso, a canela também pode promover um aumento na expressão das enzimas antioxidantes, aumentar os níveis de glutationa e reduzir a peroxidação lipídica (Dehghan *et al*., 2014).

Com relação a marcadores inflamatórios, o consumo de canela também pode modular os níveis de TNFα, PCR ultrassensível e IL-6 (Cao *et al*., 2007; Hong *et al*., 2012). Em função desse alto efeito anti-inflamatório, um estudo experimental demonstrou que a suplementação de canela po de reverter o quadro de estresse oxidativo hepático induzido pela exposição a acrilamida, com melhora da capacidade antioxidante total e redução dos níveis de malondialdeído, TNFα e PCR ultrassensível (Haiadari *et al*., 2020).

Considerando-se esses efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, a canela também pode influenciar a saúde cerebral reduzindo a perda neuronal, porém sem efeitos significativos na ansiedade em modelo experimental (Qubty *et al*., 2021)

Conclusão

A saúde emocional tem recebido cada vez mais atenção dos profissionais e pesquisadores da área da saúde. Isso porque os números de desequilíbrios emocionais vêm aumentando nos últimos tempos e essas alterações podem impactar de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos, bem como influenciar o risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Desta forma, é determinante a busca por estratégias que podem impactar de forma significativa a saúde emocional. Nesse âmbito, diversos alimentos e nutrientes merecem destaque. Atualmente já está bem estabelecida a relação entre uma dieta equilibrada e com caráter anti-inflamatório e antioxidante e o controle emocional. Nesse sentido, alimentos como cúrcuma, canela e gengibre, além dos chás, podem ter um impacto positivo e devem fazer parte da alimentação diária, de acordo com a individualidade bioquímica.

Saúde imunológica

Desde o momento do nascimento, nosso organismo é bombardeado por patógenos cujo único propósito é viver e se multiplicar em um ambiente aquecido, nutrido e hidratado. Apesar de nem todos os microrganismos serem prejudiciais (como a microbiota intestinal, por exemplo), muitos patógenos sobrevivem e se multiplicam utilizando mecanismos especializados que garantem sua infiltração no corpo, onde encontram ambientes compatíveis com sua reprodução para posterior "invasão" de novos hospedeiros. Esse é o processo básico que gera os sintomas clínicos de várias doenças (Gombart *et al*., 2020).

As principais funções do sistema imune são proteger o organismo contra infecções de microrganismos patológicos, regenerar tecidos lesionados e garantir constante vigilância contra células malignas que crescem dentro do corpo (Wu *et al*., 2019). Além disso, esse complexo sistema também influencia o desenvolvimento da tolerância imunológica necessária para evitar respostas imunes exacerbadas nos tecidos saudáveis ou a substâncias exógenas indesejáveis.

Para combater os microrganismos patogênicos, o elaborado sistema imune compreende barreiras físicas e bioquímicas, células imunológicas especializadas e anticorpos que especificamente atacam os patógenos (Gombart *et al*., 2020). O sistema imune é formado por órgãos, células e moléculas com a finalidade de manter a defesa do organismo. A função imunológica pode ser dividida em inata e adaptativa. A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo, sendo representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas, que atuam independente do contato prévio com agentes agressores. As principais células da imunidade inata são macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural-killer –NK (Wu *et al*., 2019).

A imunidade adquirida, por sua vez, é uma resposta específica que depende da exposição e é mediada por linfócitos T e B. Os linfócitos B são responsáveis pela liberação de anticorpos capazes de neutralizar agentes agressores, formando-se anticorpos de memória que garantem uma resposta mais rápida ao entrar em contato pela segunda vez. Os linfócitos T reconhecem células infectadas e as destroem (Wu *et al*., 2019).

O sistema imune é composto pelo sistema imune inato (com respostas rápidas não específicas) e o adaptativo (com respostas mais lentas e específicas). Além disso, as barreiras físicas (como pele e epitélio intestinal) também compõem o sistema imune para reduzir a entrada de patógenos no organismo e, junto com os peptídeos antimicrobianos, sistema complemento e as células imunológicas (como neutrófilos, macrófagos e células natural killers) que reconhecem a presença de patógenos, são essenciais para os mecanismos de defesa (Murphy *et al.*, 2017).

O sistema imune inato age rapidamente para reconhecer e destruir ameaças externas por meio dos processos inflamatórios, corrigindo posteriormente o processo inflamatório e promovendo o reparo tecidual gerado por esses eventos (Murphy *et al*., 2017). Entretanto esse mecanismo de resposta (imunidade inata) não aumenta sua eficácia ou velocidade de resposta com a exposição repetida a patógenos. Desta forma, a resposta adaptativa é necessária, incluindo células antígeno-específicas, como os linfócitos T (que coordenam a resposta adaptativa geral ou destroem as células infectadas por vírus) e os linfócitos B (que podem ser ativados para secretar anticorpos específicos aos patógenos) (Murphy *et al*., 2017).

Apesar de a resposta do sistema adaptativo ser mais lenta, ela é responsável por gerar a memória imunológica através da qual uma infecção repetida com o mesmo patógeno irá gerar uma resposta mais eficiente e rápida com antígenos específicos. A figura 6 apresenta um resumo das características do sistema imune inato e adaptativo.

FIGURA 6. *ESTRUTURA DO SISTEMA IMUNE.*

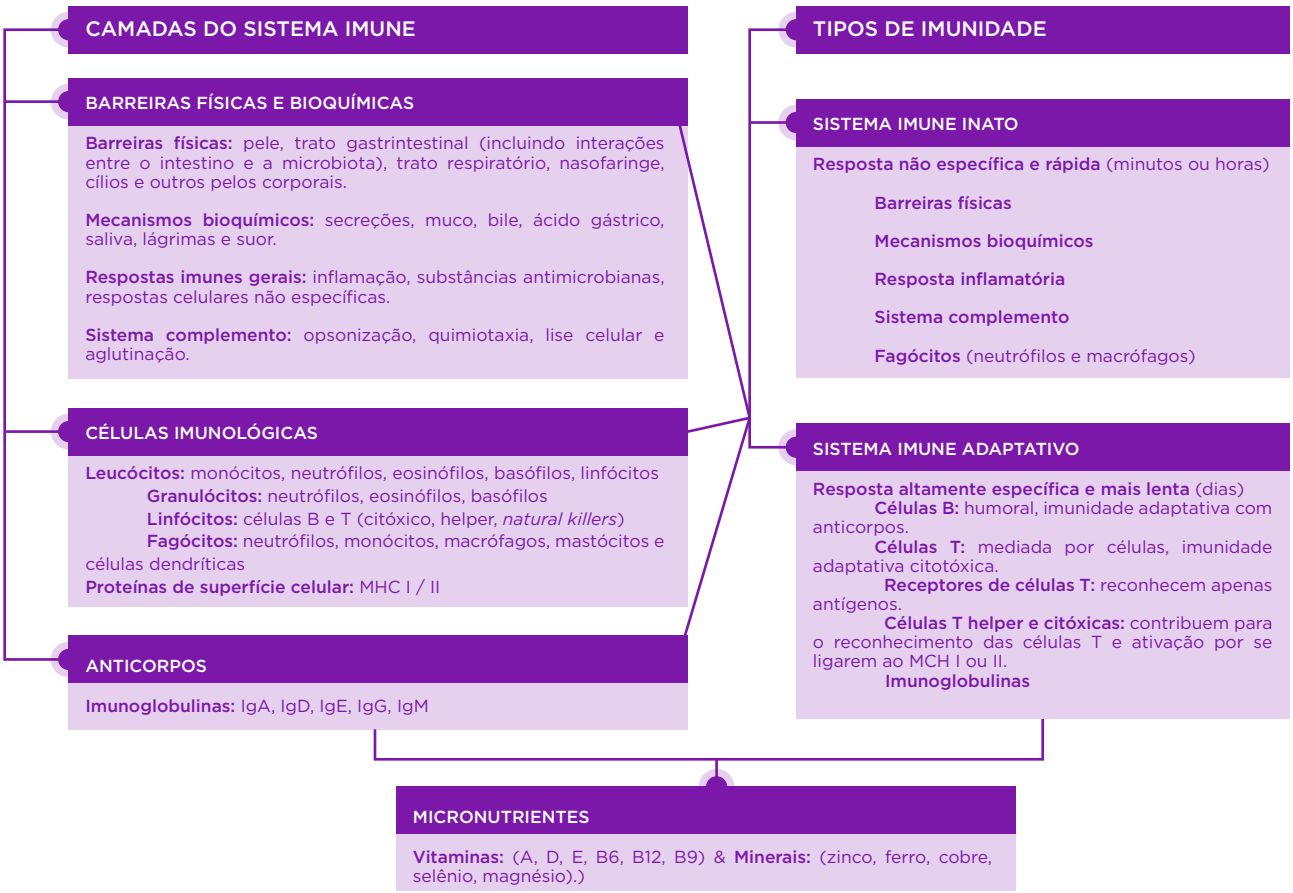
O ataque inicial por patógenos ou danos por corpos estranhos é inicialmente combatido pelo sistema imune inato. As barreiras físicas (como pele, pelos e membranas mucosas) ajudam a evitar a invasão do corpo. Se esse primeiro obstáculo é superado, os mecanismos bioquímicos rapidamente identificam qualquer molécula estranha (*"non-self"*) e destroem e eliminam a ameaça por meio de diversas células imunológicas (neutrófilos, células NK e macrófagos) e citocinas, que reparam qualquer tipo de dano. Agentes invasores específicos (como patógenos e tecidos estranhos) podem ativar o sistema imune adaptativo envolvendo os linfócitos T e B, que podem neutralizar o patógeno diretamente. Ainda, essas células reconhecem antígenos específicos no microrganismo invasor e ativam a produção de anticorpos que permitem a identificação para o ataque de outras células do sistema imune (Gombart *et al*., 2020).

Há uma considerável heterogeneidade entre os indivíduos com relação a capacidade de resposta imunológica em função de fatores como genética, ambiente, estilo de vida, nutrição e a interação entre esses fatores. A nutrição é o fator modificável com alto impacto na função imunológica e tem sido exaustivamente estudada, dando origem ao termo "Imunologia Nutricional". Assim como outros sistemas corporais, o sistema imune depende da oferta adequada de nutrientes para funcionar de forma plena – e já está bem documentado que o estado nutricional está intimamente ligado com a imunidade e a resistência a infecções (Wu *et al*., 2019).

A relação entre nutrientes e função imune é tão estreita que as deficiências nutricionais, tão comuns em países em desenvolvimento, são os principais contribuintes das taxas de morbidades e mortalidade por doenças infecciosas (Gombart *et al.*, 2020). Nesse sentido, as deficiências/insuficiências nutricionais precisam ser corrigidas para garantir a imunidade – e as evidências científicas indicam ainda que para nutrientes específicos, um consumo acima das quantidades rotineiramente recomendadas pode ajudar a otimizar a função imune, com melhora nos mecanismos de defesa e resistência a infecções, além de manter a tolerância imunológica (Wu *et al.*, 2019; Calder *et al.*, 2020).

Várias vitaminas (incluindo vitamina A, B6, B12, C, D, E e folato) e minerais (como zinco, ferro, selênio, magnésio e cobre) desempenham papéis essenciais e secundários tanto no sistema imune inato como adaptativo (Calder *et al.*, 2020). Além das vitaminas e minerais com ação imunomoduladora já comprovada, os fitoquímicos também podem exercer esse papel. A maioria dos nutrientes apresenta uma ação pleiotrópica na função imune (ou seja, atuam sobre os genes envolvidos na função imune). As vitaminas e minerais suportam a função imune inata, visto que atuam no desenvolvimento a manutenção das barreiras físicas; produção e atividade de proteínas antimicrobianas; crescimento, diferenciação e quimiotaxia das células inatas; atividade fagocítica de neutrófilos e macrófagos; e promoção e recuperação da inflamação (com produção de citocinas e atividade antioxidante). Além disso, também suportam a imunidade adaptativa via diferenciação e proliferação de linfócitos; produção de anticorpos; e geração de células de memória (Calder *et al.*, 2020). A figura 7 apresenta os componentes básicos do sistema imune incluindo os nutrientes que podem atuar na modulação imunológica.

FIGURA 7. *SISTEMA IMUNE E MICRONUTRIENTES.*



Fonte: Adaptado de Gombart *et al.*, 2020.

Nutrientes com ação imunomoduladora

Como já citado, os nutrientes influenciam diretamente a função imunológica. A seguir abordaremos aqueles com maiores evidências científicas:

Zinco

O zinco é um mineral essencial envolvido em diversos processos biológicos que afetam o crescimento, desenvolvimento, reparo, metabolismo e integridade e funcionalidade celular (Prasad, 2013). Além disso, é essencial para a manutenção da homeostase imunológica, visto que sua deficiência impacta negativamente o desenvolvimento e função das células imunológicas.

Além de potencializar as funções imunológicas, o zinco também é importante para a manutenção da tolerância imunológica, além de outras funções, descritas no quadro 1.

QUADRO 1. *PRINCIPAIS FUNÇÕES DO ZINCO COMO NUTRIENTE IMUNOMODULADOR.*

INDUZ E DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS TREG.
DIMINUI A DIFERENCIAÇÃO DE TH17 E TH9 COM AÇÃO PRÓ-INFLAMATÓRIA.
ESTIMULA O FENÓTIPO TOLEROGÊNICO POR INIBIR A EXPRESSÃO DO MHC-II E PROMOVER A EXPRESSÃO DE LIGANTES TOLERÔGENICOS ASSOCIADOS A MORTE PROGRAMADA (PDL)1 E 2.
PROMOVE A PROLIFERAÇÃO CELULAR E MANTÉM A ESPESSURA DAS MUCOSAS.
ATUA NA PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DE LINFÓCITOS T/ B.
ESTIMULA A PRODUÇÃO DE ANTICORPOS.

Fonte: Adaptado de Wu *et al*., 2019; Beveridge *et al*., 2008.

Na deficiência de zinco ocorre uma involução do timo e redução no número de células Th1, prejuízo na proliferação de linfócitos, na produção de IL-2, na atividade das células NK, na atividade fagocítica dos macrófagos e em certas funções dos neutrófilos (Haase & RInk, 2009; Mitchell *et al*., 2006; Prasad, 2000; Prasad, 2008). Nesse sentido, níveis marginais de zinco podem estar associados a aumento do risco de doenças inflamatórias, aumento da morbidade em infecções respiratórias e aumento da suscetibilidade a infecções virais e bacterianas (particularmente diarreia e pneumonia), particularmente entre crianças e idosos (Gombart *et al*., 2020).

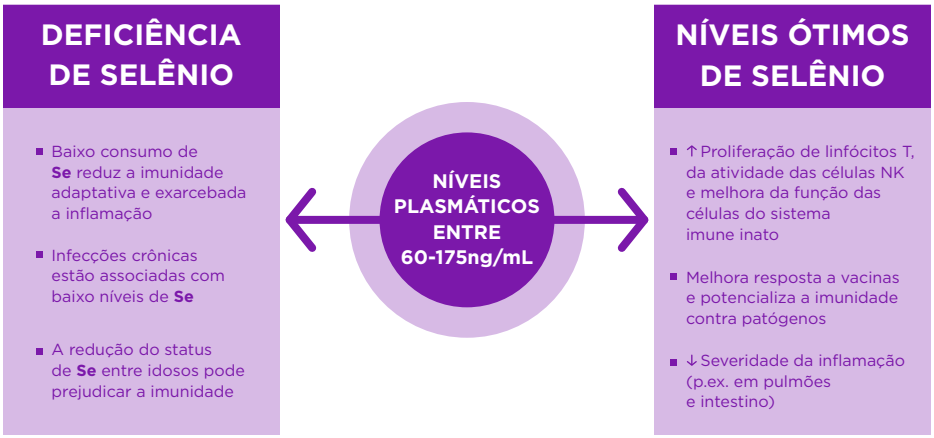
Nesse sentido, em indivíduos com deficiência, a suplementação pode melhorar a função imune intestinal, aumentar a citotoxicidade das células NK, restabelecer a atividade do timo, aumentar o número de células T citotóxicas e reduzir a ativação das células T helper (Micronutrient Information Center, 2016). Desta forma, a suplementação adequada em doses terapêuticas tem o potencial de restabelecer a função das células imunes depletadas e melhorar o funcionamento das células saudáveis. Doses diárias entre 15mg e 30mg de zinco são suficientes para manter a função imune e níveis endógenos equilibrados frente aos outros minerais (Kumar *et al*., 2020; Mocchegani *et al*., 2013).

Selênio

O selênio é um mineral traço importante em diferentes aspectos da biológica humana incluindo sistema nervoso central, função reprodutiva, sistema endócrino e cardiovascular, função muscular e imunidade (Roman *et al*., 2014). Diversas condições patológicas envolvendo o sistema imune podem ser afetadas pelos níveis endógenos de selênio, que podem ser influenciados por fatores como níveis e formas do selênio ingerido, conversão a seus metabólitos e características genéticas que impactam a utilização de seus metabólitos. O selênio compõe cerca de 25 selenoproteínas que formam enzimas envolvidas nas reações redox incluindo aquelas necessárias para a função imune como glutationa peroxidase, tioredoxina redutase, deiodinases entre outras (Avery & Hoffmann, 2018).

A deficiência de selênio pode estar associada a imuno-incompetência aumentando a susceptibilidade a infecções – e algumas evidências indicam que o selênio modula certas patologias associadas com doenças inflamatórias crônicas no intestino e fígado, bem como na inflamação associada ao câncer (Hamid *et al*., 2018). Ainda, a deficiência de selênio e a redução da expressão de selenoproteínas está implicada em elevação dos níveis de citocinas inflamatórias em diferentes tecidos como trato gastrintestinal, útero e glândulas mamárias (Nettleford & Prabhu, 2018; Zhang *et al.*, 2015; Gao *et al*., 2016). A figura 8 apresenta a relação entre selênio e função imune.

FIGURA 8. *RELAÇÃO ENTRE SELÊNIO E RESPOSTA IMUNE.*



Fonte: Adaptado de Avery & Hoffmann, 2018.

Considerando-se essa relação a ingestão dietética adequada e, em alguns casos, a suplementação de selênio são importantes para manutenção da imunidade. A suplementação é considerada imunoestimulatória pois melhora a proliferação de células T, aumenta atividade de células NK e melhora a função inata (Huang *et al*., 2012). Esses efeitos parecem ser mais robustos quando os níveis iniciais estão deficientes e a suplementação promove níveis endógenos adequados; em indivíduos com status ótimo ainda não há um consenso sobre os benefícios de se alcançar um estado super-ótimo. Ainda, a suplementação de selênio (doses orais de até 100mcg ou endovenosa de até 1mg/dia) pode modular a resposta inflamatória em patologias respiratórias por restabelecer a capacidade antioxidante pulmonar, modulando a reposta inflamatória via IL-1β e IL-6 (Mahmoodpoor *et al*; 2019).

VITAMINA C

A vitamina C é um micronutriente essencial para a saúde humana com efeitos pleiotrópicos (ou seja, influenciam genes associados com a função imune e antioxidante) relacionados a sua capacidade de doar elétrons – o que lhe confere um importante potencial antioxidante. Por suportar diversas funções celulares do sistema imune inato e adaptativo, está diretamente envolvida na capacidade imunológica (Carr & Maggini, 2017). Dentre as funções já elucidadas merecem destaque sua participação na manutenção da função barreira, promoção da "varrição" de substâncias oxidativas, melhora da fagocitose e quimiotaxia. A tabela 4 apresenta as funções da vitamina C na imunidade.

TABELA 4. *ATUAÇÃO DA VITAMINA C EM DIFERENTES ETAPAS DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA.*

SISTEMA IMUNE	Funções
BARREIRA EPITELIAL	↑ Síntese e estabilização do colágeno Protege contra o dano oxidativo ↑ Diferenciação de queratinócitos ↑ Proliferação e migração de fibroblastos Melhora os processos de cicatrização
FAGÓCITOS (NEUTRÓFILOS E MACRÓFAGOS)	Atua como antioxidante e doador de elétrons ↑ Motilidade e quimiotaxia ↑ Fagocitose e geração de espécies reativas de oxigênio ↑ Morte de patógenos Facilita a apoptose e *clearance* ↓ Necrose
LINFÓCITOS T E B	↑ Diferenciação e proliferação ↑ Níveis de anticorpos
MEDIADORES INFLAMATÓRIOS	Modula a produção de citocinas ↓ Níveis de histamina

Fonte: Adaptado de Carr & Maggini, 2017.

Considerando esse cenário, a suplementação de vitamina C é uma estratégia interessante para modular o sistema imune. A suplementação de 500mg por dia por três meses em idoso saudáveis promoveu um aumento significativo na proliferação de linfócitos, atividade das células NK e níveis de IL-2 (de la Fuente *et al.*, 2020).

Seus efeitos benéficos também são observados nos quadros de infecções virais, conforme diversos estudos compilados no estudo de um grupo de pesquisadores italianos (Pecora *et al.*, 2020). De acordo com essa revisão a suplementação com doses baixas (por volta de 200mg/dia) está associada com redução da duração e severidade de resfriados comuns (Hemilä & Chalker, 2013). Resultados semelhantes são observados com doses maiores de 1000mg/dia (Johnston *et al.*, 2014). Esses efeitos benéficos podem estar associados ao fato de que no quadro de estresse fisiológico associado a infecções (incluindo as respiratórias), há um rápido declínio nos níveis plasmáticos de vitamina C (Holford *et al.*, 2020).

Vitamina B12

A vitamina B12 é uma vitamina hidrossolúvel que tem papel essencial no metabolismo do carbono. A metilcobalamina, uma das formas fisiológicas da vitamina B12, é cofator na remetilação da homocisteína a metionina que, por sua vez, é um passo importante do metabolismo do carbono necessário para a síntese do DNA (Obeid *et al.*, 2019). A suplementação de doses aproximadas de 500mcg tem sido recomendada para controle dos níveis de homocisteína (Smith *et al.*, 2010).

Considerando seu papel na função imune, a vitamina B12 atua em algumas etapas importantes:

- Manutenção da integridade da barreira mucosa: a vitamina B12 é utilizada como cofator em vias metabólicas da microbiota, modulando a barreira intestinal (Yoshii *et al.*, 2019).
- Atua como imunomodulador celular, influenciando a ação das células citotóxicas (células NK e células T citotóxicas) (Haryanto *et al.*, 2015).
- Facilita a produção de células T e auxilia na regulação da razão entre células T *helper* e células T citotóxicas (Maggini *et al.*, 2008).
- É importante para o metabolismo e produção de anticorpos pela via do folato (Saeed *et al.*, 2016).

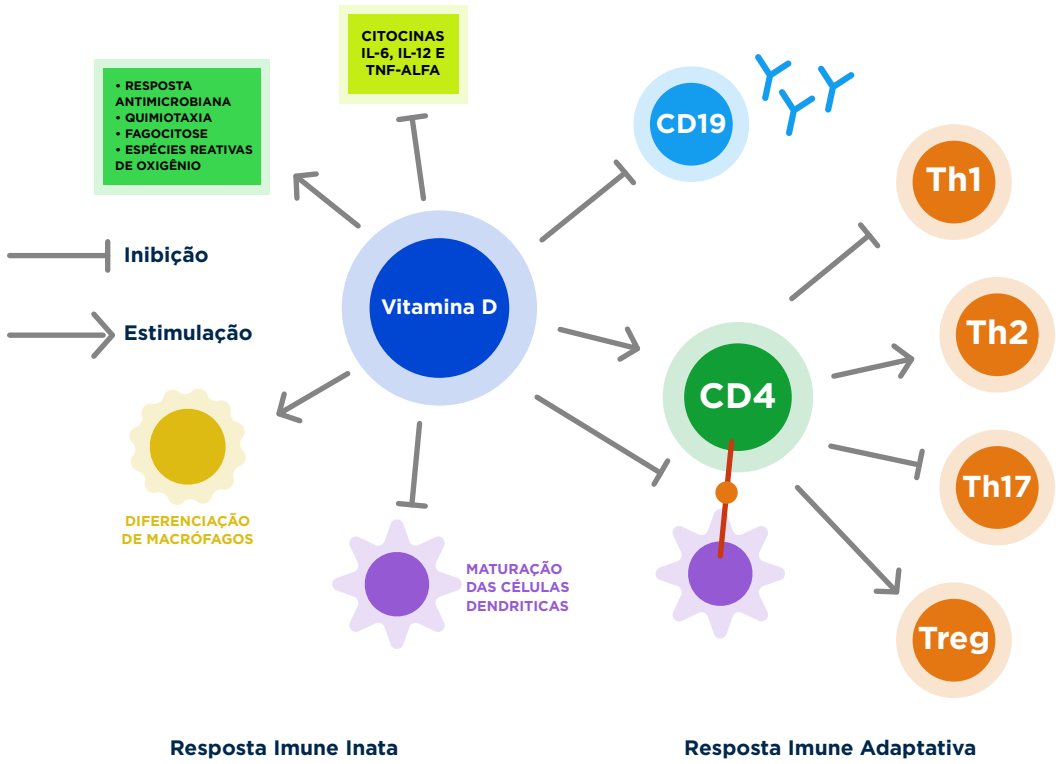
Vitamina D

Além do seu já reconhecido papel na regulação da homeostase do cálcio e na saúde óssea, a vitamina D influencia diretamente a função imune visto que a maioria das células imunológicas expressam receptores VDR (receptores para vitamina D), influenciando tanto a resposta inata como adaptativa (Wu *et al.*, 2019).

Apesar de a vitamina D influenciar diferentes células do sistema imune inato e suas funções, o seu efeito geral no sistema imune inato inclui: estimulação dos monócitos, melhora da capacidade fagocítica e quimiotática dos macrófagos, indução da produção de peptídeos antimicrobianos e promoção da eliminação de vírus, bactérias e fungos (Wu *et al.*, 2019). Como as células B e T possuem VDR, a vitamina D também pode influenciar a resposta imune adaptativa exercendo, entretanto, um efeito geral inibitório (visto que inibe a proliferação de células T e a produção de IL-2 e IFN-γ (Iruretagoyena *et al.*, 2015).

A figura 9 apresenta os efeitos da vitamina D na função imune.

FIGURA 9. *ATUAÇÃO DA VITAMINA C EM DIFERENTES ETAPAS DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA.*



Fonte: Adaptado de Iruretagoyena *et al*., 2015.

Em função dessa relação da vitamina D com a imunidade, é recomendado que seus níveis endógenos sejam mantidos acima de 30ng/dL, que são aqueles considerados como ótimos para a modulação da função imune, visto que níveis baixos (menores do que 20ng/dL) estão associados com doenças autoimunes e infecções (Charoenngam & Holick, 2020).

Desta forma, é importante garantir a ingestão adequada para manter esses níveis ótimos e, quando necessário, considerar a necessidade de suplementação. Nesses casos, deve-se levar em conta que cada 100UI de vitamina D suplementada promove um aumento entre 0,7 e 1ng/d e que indivíduos inicialmente deficientes respondem melhor a suplementação (Chang & Lee, 2019).

Conclusão

Os dados apresentados deixam claro o papel da nutrição na modulação do sistema imune – e garantir uma nutrição adequada é essencial para redução do risco de doenças associadas a imunidade. A figura 10 apresenta um resumo do papel de diferentes nutrientes na função imunológica, enquanto a tabela 5 demonstra as principais recomendações de consumo.

FIGURA 10. *NUTRIENTES IMUNOMODULADORES.*

Fonte: Adaptado de Jawhara, 2020.

Tabela 5. *Recomendações de consume para suporte imunológico.*

NUTRIENTE	*FUNÇÃO*	*DOSES*
Vitamina C	• Protege contra o dano oxidativo • Melhora os processos de cicatrização • Atua como antioxidante e doador de elétrons • Morte de patógenos • Modula a produção de citocinas e niveis de histamina ↑ Níveis de anticorpos ↑ Diferenciação e proliferação de linfócitos Adaptado de Carr & Maggini, 2017	Consumo diário de pelo menos 200mg por indivíduos saudáveis. Hemilä & Chalker, 2013 Na ocorrência de infecções são recomendados 1-2g/dia Adaptado de Calder *et al.*, 2020
Vitamina D	Influencia diretamente a função imune visto que a maioria das células imunológicas expressam receptores VDR (receptores para vitamina D), influenciando tanto a resposta inata como adaptativa . Wu *et al.*, 2019	Consumo diário de 2000UI Adaptado de Calder *et al.*, 2020
Vitamina B12	• Manutenção da integridade da barreira mucosa • Atua como imunomodulador celular • Facilita a produção de células T e auxilia na regulação da razão entre células T helper e células T citotóxicas • É importante para o metabolismo e produção de anticorpos Saeed *et al.*, 2016	A suplementação de doses aproximadas de 500mcg tem sido recomendada para controle dos níveis de homocisteína (Smith et al., 2010).
Zinco	• Promove a proliferação celular e mantém a espessura das mucosas • Atua na proliferação e diferenciação de linfócitos T / B • Estimula a produção de anticorpos • A sua deficiência acarreta prejuízo na proliferação de linfócitos, na produção de IL-2, na atividade das células NK, na atividade fagocítica dos macrófagos e em certas funções dos neutrófilos Adaptado de Wu *et al.*, 2019; Beveridge *et al.*, 2008.	Doses diárias entre 8mg a 30mg de zinco são suficientes para manter a função imune. Kumar et al., 2020; Mocchegani et al., 2013.
Selênio	• Aumenta a proliferação de linfócitos T • Melhora função das células do sistema imune inato • Reduz severidade da inflamação • Melhora a sensibilidade à vacinas Adaptado de Avery & Hoffmann, 2018, Huang *et al.*, 2012	A suplementação de selênio (doses orais de até 100mcg ou endovenosa de até 1mg/dia) pode modular a resposta inflamatória em patologias respiratórias . Mahmoodpoor et al; 2019

Fonte: Adaptado de Calder *et al.*, 2020.

Referências bibliográficas

1. Abeywickrama KRW, Ratnasooriya WD, Amarakoon AMT. Oral diuretic activity of hot water infusion of Sri Lankan black tea (Camellia sinensis L.) in rats. Pharmacogn Mag; 6(24): 271–277, 2010.

2. Alarcón-Alonso J, Zamilpa A, Aguilar FA, et al. Pharmacological characterization of the diuretic effect of Hibiscus sabdariffa Linn (Malvaceae) extract. J Ethnopharmacol; 139(3):751-6, 2012.

3. Alvarenga LA, Leal VO, Borges, N et al. Curcumin - A promising nutritional strategy for chronic kidney disease patients. Journal of Functional Foods; 40:715-721, 2018.

4. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative Antidepressant Effect of Chamomile (Matricaria chamomilla L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression. J Altern Complement Med; 26(9):813-819, 2020.

5. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral Matricaria recutita (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol; 29(4):378-82, 2009.

6. ANVISA. Informe Técnico nº 45, de 28 de dezembro de 2010

7. Aranceta-Bartrina J, Gil A, Marcos A; et al. Conclusions of the II International and IV Spanish Hydration Congress. Toledo, Spain, 2nd-4thDecember, 2015. Nutr Hosp; 33 Suppl 3:308, 2016.

8. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. Nutrients; 10(9):1203, 2018.

9. Barbosa PR, Valvassori SS, Bordignon CL Jr, et al. The aqueous extracts of Passiflora alata and Passiflora edulis reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. J Med Food; 11(2):282-8, 2008.

10. Benelam B, Wyness L. Hydration and health: a review. British Nutrition Foundation Nutr Bull; 35: 3–25, 2010.

11. Beveridge S, Wintergerst ES, Maggini S, Hornig D. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. Proceedings of the Nutrition Society; 67 (OCE): E83, 2008.

12. Blanco MM, Costa CA, Freire AO, et al. Neurobehavioral effect of essential oil of Cymbopogon citratus in mice. Phytomedicine; 16(2-3):265-70, 2009.

13. Brody H. Tea. Nature; 566(7742):S1, 2019.

14. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. Nutrients; 12, 1181, 2020.

15. Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. Arch Biochem Biophys; 459(2):214-22, 2007.

16. Cardoso RR, Neto RO, Dos Santos D'Almeida CT, et al. Kombuchas from green and black teas have different phenolic profile, which impacts their antioxidant capacities, antibacterial and antiproliferative activities. Food Res Int; 128, 108782, 2020.

17. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients; 9: 1211, 2017.

18. Chakraborty M, Kamath JV, Bhattacharjee A. Potential Interaction of Green Tea Extract with Hydrochlorothiazide on Diuretic Activity in Rats. Int Sch Res Notices; 2014: 273908, 2014.

Referências bibliográficas

19. Chang S-W, Lee H-C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatrics and Neonatology; 60: 237-244, 2019.

20. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients; 12(7): 2097, 2020.

21. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução CFN Nº 680, DE 19 DE JANEIRO DE 2021. Regulamenta a prática da fitoterapia pelo nutricionista e dá outras providências.

22. Costa CA, Kohn DO, De Lima VM, et al. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from Cymbopogon citratus (lemongrass). J. Ethnopharmacol; 137: 828–836, 2011.

23. De la Fuente M, Sánchez C, Vallejo C, et al. Vitamin C and vitamin C plus E improve the immune function in the elderly. Exp Gerontol142:111118, 2020.

24. Dehghan G, Shaghaghi M, Jafari A, et al. Effect of endurance training and cinnamon supplementation on post-exercise oxidative responses in rats. Mol Biol Res Commun; 3(4):269-281, 2014.

25. Deng J, Zhou Y, Bai M, et al. Anxiolytic and sedative activities of Passiflora edulis f. flavicarpa. J Ethnopharmacology; 128: 148–153, 2010.

26. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. Passiflora: a review update. J Ethnopharmacol; 94(1):1-23, 2004.

27. Durand MV, Barlow DH. Essentials of abnormal psychology. 5th edn. Wadsworth Cengage Learning, 2010.

28. Ekpenyong CE, Akpan E, Nyoh A. Ethnopharmacology, phytochemistry, and biological activities of Cymbopogon citratus (DC.) Stapf extracts. Chin J Nat Med; 13, 321–337, 2015.

29. El-Sharkawy AM, Sahota O, Lobo DN. Acute and chronic effects of hydration status on health. Nutr Rev; 73:97-109, 2015.

30. Felger JC. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders. Curr Neuropharmacol; 16(5):533-558, 2018.

31. Fitzsimmons EE, Bardone-Cone AM. Coping and social support as potential moderators of the relation between anxiety and eating disorder symptomatology. Eat Behav 12(1):21–28, 2011.

32. Frank T, Netzel G, Kammerer DR. et al. Consumption of Hibiscus sabdariffa L. aqueous extract and its impact on systemic antioxidant potential in healthy subjects. J Sci Food Agric; 92(10):2207-18, 2012.

33. Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, et al. Curcumin for depression: a meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr; 60(15):2643-2653, 2020.

34. Gandy J. Water intake: validity of population assessment and recommendations. Eur J Nutr; 54 Suppl 2(Suppl 2):11-6, 2015.

35. Gao X, Zhang Z, Li Y, et al. Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Following S. aureus Infection by Regulating TLR2-Related Pathways in the Mouse Mammary Gland. Biol Trace Elem Res; 172(2):449-457, 2016.

36. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients; 12(1):236, 2020.

Referências bibliográficas

36. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients; 12(1):236, 2020.

37. Gomes SVF, Portugal LA, Anjos JP, et al. Accelerated solvent extraction of phenolic compounds exploiting a Box-Behnken design and quantification of five flavonoids by HPLC-DAD in Passiflora species. Microchemical Journal; 132:28–35, 2017.

38. Grandjean AC, Campbell SM. Hydration: Fluids for Life. A monograph by the North American Branch of the International Life Science Institute. ILSI North America: Washington, DC, 2004.

39. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. Immun Ageing; 6:9, 2009.

40. Hacke ACM, Miyoshi E, Marques JA, Pereira RP. Anxiolytic properties of Cymbopogon citratus (DC.) stapf extract, essential oil and its constituents in zebrafish (Danio rerio). J Ethnopharmacol; 260:113036, 2020.

41. Hagstrom E, Norlund F, Stebbins A, et al. (Psychosocial stress and major cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. J Intern Med 283(1):83–92, 2018.

42. Haidari F, Mohammadshahi M, Abiri B, et al. Cinnamon extract supplementation improves inflammation and oxidative stress induced by acrylamide: An experimental animal study. J Phytomed; 10(3):243-252, 2020.

43. Hamid M, Abdulrahim Y, Liu D, et al. The Hepatoprotective Effect of Selenium-Enriched Yeast and Gum Arabic Combination on Carbon Tetrachloride-Induced Chronic Liver Injury in Rats. J Food Sci; 83(2):525-534, 2018.

44. Haque ANMA, Remadevi R, Naebe M. Lemongrass (Cymbopogon): a review on its structure, properties , applications and recent developments. Cellulose 25, 5455–5477, 2018.

45. Haroon E, Raison CL, Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology; 37(1):137–162, 2012.

46. Haryanto B, Suksmasari T, Wintergerst E, Maggini, S. Multivitamin supplementation supports imune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. Vitam Miner; 4, 1–15, 2015.

47. Hatano VY, Torricelli AS, Giassi ACC, et al. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from Lippia alba and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. Braz J Med Biol Res; 45(3): 238–243, 2012.

48. Hayat K, Iqbal H, Malik U; et al. Tea and its consumption: Benefits and risks. Crit Rev Food Sci Nutr; 55, 939–954, 2015.

49. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Ver; (1):CD000980, 2013.

50. Hennebelle T, Sahpaz S, Joseph H, Bailleul F. Ethnopharmacology of Lippia alba. J Ethnopharmacol; 116(2):211-22, 2008.

51. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from Hibiscus sabdariffa in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial. Phytomedicine; 11, 375–382, 2004.

52. Holford P, Carr AC, Jovic TH, et al. Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. Nutrients; 12(12), 3760, 2020.

Referências bibliográficas

53. Hong JW, Yang GE, Kim YB, et al. Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract in vivo and in vitro LPS-induced models. BMC Complement Altern Med; 12:237, 2012.

54. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal; 16(7):705-43, 2012.

55. Iob E, Steptoe A. Cardiovascular disease and hair cortisol: a novel biomarker of chronic stress. Curr Cardiol Rep; 21(10): 116,2019.

56. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. Front Immunol; 6:513, 2015.

57. Jawhara S. How to boost the immune defence prior to respiratory virus infections with the special focus on coronavirus infections. Gut Pathogens; 12: 47, 2020.

58. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. Eur J Clin Nutr; 64(2):115-23, 2010.

59. Johnson EC, Peronnet F, Jansen LT, et al. Validation testing demonstrates efficacy of a 7-day fluid record to estimate daily water intake in adult men and women when compared with total body water turnover measurement. J Nutr; 147(10): 2001–2007, 2017.

60. Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. Nutrients; 6(7):2572-83, 2014.

61. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Altern Med Rev; 14(2):141-53, 2009.

62. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, et al. Short-term open-label chamomile (Matricaria chamomilla L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. Phytomedicine; 23(14):1699-1705, 2016.

63. Khan N, Mukhtar H. Tea and health: Studies in humans. Curr Pharm Des; 19: 6141–6147, 2013.

64. Kocaadam B, Şanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. Crit Rev Food Sci Nutr; 57(13):2889-2895, 2017.

65. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. Molecules; 24(16):2930, 2019.

66. Kubala J. What is the average percentage of water in the human body? Disponível em www.medicalnewstoday.com

67. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. Med Hypotheses; 144:109848, 2020.

68. Li A-L, Li G-H, Li Y-R, et al. Lignan and flavonoid support the prevention of cinnamon against oxidative stress related diseases. Phytomedicine; 53:143-153, 2019.

69. Ma GS. Hydration status and health. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi; 53(4):337-341, 2019.

70. Maggini S, Beveridge S, Sorbara JP, Senatore G. Feeding the immune system: The role of micronutrientes in restoring resistance to infections. CAB Ver; 3: 1–21, 2008.

71. Mahluji S, Ostadrahimi A, Mobasseri M, et al. Anti-inflammatory effects of zingiber officinale in type 2 diabetic patients. Adv Pharm Bull; 3(2):273-6, 2013.

Referências bibliográficas

72. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, et al. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Immunol Invest; 48(2):147-159, 2019.

73. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, et al. Long-term chamomile (Matricaria chamomilla L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. Phytomedicine; 23(14):1735-1742, 2016.

74. Mao, JT. White Tea: The Plants, Processing, Manufacturing, and Potential Health Benefits, Tea in Health and Disease Prevention. Elsevier; 33–40, 2013.

75. Matos FJA, Machado MIL, Craveiro AA, Alencar JW. Essential oil composition of two chemotypes of Lippia alba grown in Northeast Brazil. J Essent Oil Res; 8:695–698, 1996.

76. Maughan RJ, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. J Hum Nutr Diet; 16(6):411-20, 2003.

77. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, et al. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep; 15(2):402–453, 2017.

78. McEwen BS. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. Chronic Stress (Thousand Oaks): 1: 2470547017692328, 2017,

79. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, Blumberg JB. Hibiscus sabdariffa L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. J Nutr. 2010 Feb;140(2):298-303.

80. Micronutrient Information Center. Immunity in Depth. Linus Pauling Institute. 2016. Available online: http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity.

81. Ministério da Saúde. www.saúde.gov.br Acesso em Agosto/2021.

82. Mitchell WA, Meng I, Nicholson SA, Aspinall R. Thymic output, ageing and zinc. Biogerontology; 7:461–70, 2006.

83. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Passiflora for anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev; (1):CD004518, 2007.

84. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. Age (Dordr); 35(3): 839-60, 2013.

85. Mohd Sahardi NFN, Makpol S. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) in the Prevention of Ageing and Degenerative Diseases: Review of Current Evidence. Evid Based Complement Alternat Med; 2019: 5054395, 2019.

86. Mozaffari-Khosravi H, Naderi Z, Dehghan A, et al. Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. J Nutr Gerontol Geriatr; 35(3):209-18, 2016.

87. Muñoz CX, Johnson EC, McKenzie AL et al. Habitual total water intakeand dimensions of mood in healthy young women. Appetite; 92:81-6, 2015.

88. Murphy, K.; Weaver, C. Janeway's Immunobiology, 9th ed.; Taylor & Francis: Philadelphia, PA, USA, 2017; pp. 1–35.

89. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial Properties of Green Tea Catechins. Int J Mol Sci; 21(5):1744, 2020.

90. Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: importance of the amygdala. Front Neurosci 3:47, 2009.

Referências bibliográficas

91. Nechita D, Nechita F, Motorga R. A review of the influence the anxiety exerts on human life. Rom J Morphol Embryol; 59(4):1045–1051, 2018.

92. Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. Pharmacol Rev. 2018.

93. Nettleford SK, Prabhu KS. Selenium and Selenoproteins in Gut Inflammation-A Review. Antioxidants (Basel); 7(3), 2018.

94. Njinga NS, Kola-Mustapha AT, Quadri AL, et al. Toxicity assessment of sub-acute and sub-chronic oral administration and diuretic potential of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa calyces. Heliyon; 6(9):e04853, 2020.

95. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, et al. Vitamin B12 Intake From Animal Foods, Biomarkers, and Health Aspects. Front Nutr; 6: 93, 2019.

96. Odigie IP, Ettarh RR, Adigun SA. Chronic administration of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. J Ethnopharmacology 86, 181–185, 2003.

97. Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by anthocyanins dephinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from Hibiscus sabdariffa. J Ethnopharmalogy 128, 7L 10, 2010.

98. Oka Y, et al. Neural Control and Modulation of Thirst, Sodium Appetite, and Hunger. Cell; 180(1): 25–32, 2020.

99. Onyenekwe PC, Ajani EO, Ameh DA, Gamaniel KS. Antihypertensive effect of roselle (Hibiscus sabdariffa) calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in Wistar rats. Cell Biochemistry and Function 17, 199–206, 1999.

100. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde, Disponível em www.paho.org.

101. Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, et al. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. Circ J: 74(3):578-88, 2020.

102. Ozarowski M, Karpinski TM. Extracts and flavonoids of Passiflora species as promising anti-inflammatory and antioxidant substances. Curr Pharm Des; 2020 May. Doi: 10.2174/1381612826666200526150113.

103. Pan Y, Cai W, Cheng Q, et al. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Neuropsych Dis Treat; 11:1121–1130, 2015.

104. Pastoriza S, et al. Healthy properties of green and white teas: an update. Food Funct. 2017 Aug 1;8(8):2650-2662.

105. Pecora F, Persico F, Argentiero A, et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. Nutrients; 12(10):3198, 2020.

106. Peng X, Zhou R, Wang B, et al. Effect of green tea consumption on blood pressure: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Sci Rep; 4:6251, 2014.

107. Perrier ET, Armstrong LE, Bottin JH; et al Hydration for health hypothesis: a narrative review of supporting evidence. Eur J Nutr; 60:1167–1180, 2021.

108. Perrier ET, Armstrong LE, Daudon M, et al. From state to process: defining hydration. Obes Facts; 7(Suppl 2):6–12. 2014.,

Referências bibliográficas

109. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. Adv Nutr; 4:176–90, 2013.

110. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. J Infect Dis; 182(Suppl. 1): S62–8, 2000.t

111. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. Mol Med; 14:353–7, 2008.

112. Qubty D, Rubovitch V, Benromano T, et al. Orally Administered Cinnamon Extract Attenuates Cognitive and Neuronal Deficits Following Traumatic Brain Injury. J Mol Neurosci; 71(1):178-186, 2021.

113. Ribeiro RA, de Barros F, de Melo MM, et al. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo, Brasil. J Ethnopharmacology 24, 19–29, 1988.

114. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. Nutr Rev;65(12 Pt 2):S253–S259, 2007.

115. Rom O, Reznick AZ. The Stress reaction: a historical perspective. Adc Exp Med Biol; 905: 1-4, 2016.

116. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. Metallomics; 6(1):25-54, 2014.

117. Saeed F, Nadeem M, Ahmed R, et al. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. Food Agric Immunol; 27: 205–229, 2016.

118. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. Phytotherapy Research; 1-16,2018.

119. Sena LM, Zucolotto SM, Reginatto FH, et al. Neuropharmacological activity of the pericarp of Passiflora edulis flavicarpa degener: putative involvement of C-glycosylflavonoids. Exp Biol Med (Maywood); 234(8):967-75, 2009.

120. Shen Y, Jia LN, Honma N, et al. Beneficial effects of cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation, and pain, and mechanisms underlying these effects - a review. J Tradit Complement Med; 2(1):27-32, 2012.

121. Simon A, Darcsi A, Kéry Á, Riethmüller E. Blood-brain barrier permeability study of ginger constituents. J Pharm Biomed Anal; 177:112820, 2020.

122. Smith AD, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. PLoS One; 5(9):e12244, 2010.

123. Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate. (EGCG), a component of green tea. Br J Pharmacol; 168: 1059–1073, 2013.

124. Tabrizi R, Vakili S, Akbari M, et al. The effects of curcumin-containing supplements on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res; 33(2):253-262, 2019.

125. Umukoro S, Ben-Azu B, Iyiola AO, et al. Evaluation of the anticonvulsant and anxiolytic-like activities of aqueous leaf extract of Cymbopogon citratus in mice. J Basic Clin Physiol Pharmacol; 14;31(1), 2019.

Referências bibliográficas

126. Vale TG, Furtado EC, Santos JG Jr, Viana GS. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from Lippia alba (Mill.) n.e. Brown. Phytomedicine; 9(8):709-14, 2002.

127. Vale TG, Matos FJ, de Lima TC, Viana GS. Behavioral effects of essential oils from Lippia alba (Mill.) N.E. Brown chemotypes. J Ethnopharmacol; 67(2):127-33, 1999.

128. van Breemen RB, Tao Y, Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (Zingiber officinale). Fitoterapia; 82(1):38-43, 2011.

129. Vuong QV. Epidemiological evidence linking tea consumption to human health: A review. Crit Rev Food Sci Nutr; 54, 523–536, 2014.

130. Wasowski C, Marder M. Flavonoids as GABAA receptor ligands: the whole story? J Exp Pharmacol; 4:9-24, 2012.

131. Wertli M, Suter PM. Water—the forgotten nutrient. Praxis (Bern 1994) 95(39):1489–1495, 2006.

132. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. World Health Organization, Geneva, 2017.

133. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, Koning MMG. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. J Ethnopharmacology; 114: 1–31, 2007.

134. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. Front Immunol; 9:3160, 2019.

135. Ye Y, Yan J, Cui J, et al. Dynamic changes in amino acids, catechins, caffeine and gallic acid in green tea during withering. J Food Compos Anal; 66, 98–108, 2018.

136. Yi M, Wu X, Zhuang W, et al. Tea Consumption and Health Outcomes: Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies in Humans. Mol Nutr Food Res: 63(16):e1900389, 2019.

137. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. Front Nutr; 6: 48, 2019.

138. Zhang Z, Gao X, Cao Y, et al. Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Through the Regulation of TLR4 and TLR4-Related Signaling Pathways in the Mice Uterus. Inflammation; 38(3):1347-56, 2015.

LINEA

o sabor de uma vida mais leve

www.lineaalimentos.com.br

LineaAlimentos @lineaalimentos

SAC

0800 722 7546
www.lineaalimentos.com.br
sac@lineaalimentos.com.br