

Veja discussões, estatísticas e perfis de autor para esta publicação em: <https://www.researchgate.net/publication/339074180>

Nigella sativa L. : Usos em medicina tradicional e contemporânea - Uma visão geral

Artigo dentro Acta Ecologica Sinica · fevereiro de 2020

DOI: 10.1016/j.jchmaes.2020.02.001

CITAÇÕES

9

LEITURA

356

7 autores , Incluindo:



Abdul Majeed

Universidade de Peshawar

65 PUBLICAÇÕES 463 CITAÇÕES

VER PERFIL



Zahir Muhammad

Universidade de Peshawar

88 PUBLICAÇÕES 819 CITAÇÕES

VER PERFIL



Habib Ahmad

Hazara University

428 PUBLICAÇÕES 3.626 CITAÇÕES

VER PERFIL



Rehman Ullah

Universidade de Peshawar

32 PUBLICAÇÕES 108 CITAÇÕES

VER PERFIL

Alguns dos autores desta publicação também estão trabalhando nesses projetos relacionados:



Incidência de anti-HbsAg e HCV em jovens órfãos do distrito de Nowshera, Khyber Pakhtunkhwa, Paquistão [Ver projeto](#)



Proteção da Flora Nativa Ameaçada do Himalaia ocidental, no noroeste do Paquistão; um grito do dia [Ver projeto](#)



Listas de conteúdos disponíveis em ScienceDirect

Acta Ecologica Sinica

Página inicial do jornal: www.elsevier.com/locate/chnaes

Nigella sativa L.: Usos em medicamentos tradicionais e contemporâneos - Uma visão geral

Abdul Majeed ^{uma}, [✱], Zahir Muhammad ^b, Habib Ahmad ^c, Rehmanullah ^b, Sayed Sardar Sikandar Hayat ^c, Naila Inayat ^b, Saira Siyyar ^d

^{uma} Departamento de Botânica, Faculdade de Graduação em Governo Naguman Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa, Paquistão

^b Departamento de Botânica, Universidade de Peshawar, Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa, Paquistão

^c Islamia College University Peshawar, Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa, Paquistão

^d Departamento de Botânica, Universidade de Ciência e Tecnologia de Qurtuba Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa, Paquistão

informações do artigo

Historia do artigo:

Recebido em 14 de junho de 2019

Recebido na forma revisada em 16 de janeiro de 2020

Aceito em 2 de fevereiro de 2020

Disponível online xxxx

Palavras-chave:

Asma

Compostos bioativos

Cominho preto

Medicamentos fitoterápicos

Kalonji

| Artrite reumatóide

Remédio unani

abstrato

Existem várias plantas silvestres e cultivadas que oferecem excelentes oportunidades de uso como agentes fitoterápicos e terapêuticos. O identi fi cação de propriedades medicinais de plantas e sua eficácia no tratamento de doenças são componentes importantes na pesquisa de plantas medicinais e isso pode abrir caminhos para melhorias no uso de drogas tradicionais. As condições climáticas e fitogeográficas no Paquistão são ideais para diversos tipos de ocorrência natural fl ora e cultivo administrado de centenas de plantas de significados medicinais fi cance. Nigella sativa comumente conhecida como a semente preta, é uma importante planta medicinal que tem sido amplamente utilizada como um agente medicinal polivalente em diferentes países desde os tempos antigos. A planta é abundantemente cultivada no Paquistão para uso como condimento e medicamentos. Possui importantes classes de compostos bioativos, entre os quais a timoquinona atraiu significantes fi atenção não conseguida do cientista fi c comunidade devido ao seu papel ativo no tratamento de um amplo espectro de doenças. As sementes pretas são usadas para reduzir os efeitos adversos da artrite, asma, em fl distúrbios hepáticos e gastrointestinais, além de seu papel potencial em pacientes com diabetes e câncer. O foco desta revisão é destacar os signiicativos do tema fi cance de N. sativa na medicina tradicional e oportunidades de exploração na medicina contemporânea.

© 2020 publicado pela Elsevier BV em nome da Ecological Society of China.

Conteúdo

1	Introdução	0
2	Nigella sativa - a planta e seus fitoconstituintes. ...	0
2.1.	N. sativa - usa em medicamentos fitoterápicos.	0
2.2.	Papel no tratamento da asma.	0
2.3.	Efeito sobre o diabetes.	0
2.4.	Efeito melhorador em diferentes tipos de câncer.	0
2.5.	Efeitos terapêuticos gerais. Oportunidades	0
3	de exploração como medicina contemporânea. Conclusões.	0
4	0
	Padrões éticos e estudos humanos. Financiamento.	0
 Referências	0

* Autor correspondente.

Endereço de e-mail: majeedpsh@gmail.com (A. Majeed).

<https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2020.02.001>

1872-2032 / © 2020 Publicado por Elsevier BV em nome da Sociedade Ecológica da China.

Como citar este artigo: A. Majeed, Z. Muhammad, H. Ahmad, et al., Nigella sativa L.: Usos em medicamentos tradicionais e contemporâneos - Uma visão geral, Acta Ecologica Sinica, <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2020.02.001>

1. Introdução

As plantas são fontes naturais de alimentos, rações e substâncias medicinais, além de seu papel na sustentação do ecossistema. Uma vez que os seres humanos são frequentemente desafiados com diferentes doenças, identidades adequadas para a catção dos agentes de cura e subsequente recomendação para o tratamento de doenças é crucial para a mão-de-obra saudável. Existem várias plantas que possuem biomoléculas ativas com qualquer atributos terapêuticos confirmados ou potenciais. A utilização de recursos vegetais para o tratamento de diferentes doenças humanas está em prática desde os tempos antigos [1] No Paquistão, concomitantemente ao uso contemporâneo de drogas, medicamentos tradicionais e fitoterápicos também são comumente usados e, na maioria dos casos, os medicamentos fitoterápicos são preferidos aos medicamentos modernos devido aos efeitos colaterais associados do último [2] As condições climáticas e as vestimentas geográficas do Paquistão são propícias para o crescimento de diversas plantas medicinais em ambientes naturais e cultivados e, durante as últimas décadas, centenas de plantas foram documentadas com propriedades medicinais de amplo espectro [3 , 4] O efeito de diferentes plantas, como *Coriandrum sativum*, *Acroptilon repens*, *Berberis lyceum*, *Alium sp.*, *Opuntia sp.*, *Lepidium*, *saurologicos* e muitos outros problemas de saúde [28 , 39] Uma lista abrangente de diferentes distúrbios de saúde e os efeitos relevantes da herança de *Nigella* sementes foram apresentadas em tabela 1 .

Nigella sativa que é comumente conhecido como sementes pretas, tem sido usado por muito tempo como um condimento e agente de alívio para diferentes doenças em diferentes países e culturas [8 - 10] A planta tem sido frequentemente descrita e recomendada em *Tibb-e-Nabvi* [11 , 12], Medicamentos Unani [13], Medicamentos africanos e orientais [14], Medicamentos árabes, chineses e ayurvédicos [15] para diferentes doenças e como tônico geral. As sementes pretas podem ser usadas diretamente como ingredientes ativos em medicamentos fitoterápicos ou como um chá de ervas. Sementes de *N. sativa*, seus extratos e óleos em diferentes estudos comprovaram controlar o diabetes [14 , 16], hipertensão e estresse oxidativo [17], epilepsias [18], úlceras [19], asma [20], dentro de doenças inflamatórias [21], fígado gordo [22], cânceres [23 , 24] e artrite [25] em organismos modelo, bem como em seres humanos. *Timoquinona*, um importante fitoquímico em *N. sativa*, é amplamente considerada pelas propriedades medicinais de amplo espectro desta planta valiosa [26 , 27] No Paquistão, *N. sativa*

é frequentemente usado em Unani e na medicina popular. Considerando suas atividades de promoção da saúde e controle de doenças, maiores esforços são necessários para transformar o sistema fitoterápico e médico local e explorar a planta em medicamentos modernos. Isso levaria a agarrar o benefício máximo de suas sementes pretas. O objetivo desta revisão é apresentar uma atualização sobre as propriedades medicinais de *N. sativa* em sistemas de medicina tradicional e oportunidades de exploração em medicamentos modernos.

2 *Nigella sativa* - a planta e seus fitoconstituintes

N. sativa é uma planta herbácea anual da família *Ranunculaceae* que cresce bem em solos argilosos em regiões tropicais e subtropicais [28 , 29] A planta atinge uma altura de 20 - 60 cm com folhas semelhantes a fios e produzindo delicadas flores. 2.3. Efeito na diabetes que contém muitas sementes [30] A planta é uma erva ereta e ramificada que tem um sistema de raiz, folhas divididas e atraentes flores que variam de amarelo a branco. Geralmente, a planta é pentâmera, com exceção dos estames, que são numerosos. As sementes são produzidas em frutos grandes (<https://www.britannica.com/plant/black-cumin>) Na Ásia, Europa, Oriente Médio e outros países mediterrâneos, *N. sativa* tem sido regularmente e abundantemente cultivado para vários fins [31] A planta é geralmente cultivada na primavera e colhida no outono, embora uma ligeira variação no padrão de cultivo possa ocorrer dependendo das localizações geográficas. A duração total do crescimento de *N. sativa* da semente até a colheita geralmente abrange seis meses. É cultivado principalmente para sementes que são usadas como especiarias, agentes vorazes e remédios medicinais, especialmente no sul da Ásia.

Principais constituintes químicos em *N. sativa* são *timoquinona*, *timol*, α -felandreno, ácido oleico, proteínas e carboidratos [28 , 32] Em trabalhos anteriores, ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoléico e trans-anetol

foram extraídos e identificados e foram considerados como os principais componentes das sementes pretas [33] Em um estudo conduzido por Kumar et al. [31] revelaram que a planta continha fenólicos e quinonas (*timoquinona*, *timol*, *ditimoquinona* e *timoidroquinona*). Harzallah et al. [34] isolou 48 compostos diferentes dos óleos de semente preta, que consistiam principalmente de *timoquinona*. Benkaci-Ali et al. [35] relatou que as sementes de *N. sativa* produziu diferentes compostos dominados por hidrocarbonetos monoterpênicos. Piras et al. [36] relataram a presença de proteínas, óleos, fenóis e alcalóides em *N. sativa* sementes. Mais recentemente, Srinivasan [37] e Mazaheri et al. [38] atribuiu que a planta possuía diversos compostos bioquímicos predominantemente fenóis, terpenos e flavonóides.

2.1. *N. sativa* - usa em medicamentos fitoterápicos

Sementes de *N. sativa* possuem várias propriedades medicinais. Na medicina herbal, a planta foi amplamente relatada para tratar asma, hipertensão, distúrbios gástricos, distúrbios hepáticos, distúrbios imunológicos, câncer, distúrbios neurológicos e muitos outros problemas de saúde [28 , 39] Uma lista abrangente de diferentes distúrbios de saúde e os efeitos relevantes da herança de *Nigella* sementes foram apresentadas em tabela 1 .

2.2. Papel no tratamento da asma

A asma, um distúrbio respiratório que pode estar associado a fatores genéticos ou ambientais, afeta mais de 0,3 bilhões de pessoas em todo o mundo [40] Sementes como um todo, óleo e chá de ervas de *Nigella sativa* têm sido ativamente usados em diferentes regiões para o tratamento da asma aguda e crônica. Boskabady et al. [41] sugeriu que extratos fervidos de *N. sativa* sementes e distúrbios relacionados à asma com melhora suficiente em pacientes asmáticos na administração diária por três meses. Em um estudo semelhante, quinze pacientes com asma receberam extratos fervidos que revelaram respostas broncodilatadoras melhoradas [41] Melhora parcial nas condições asmáticas dos pacientes foi observada com 1 - 2 g dia⁻¹ fornecimento de *N. sativa* [42] Koshak et al. [20] descobriu que o óleo de semente contribuiu para o controle da asma em pacientes tratados com uma cápsula de 500 mg duas vezes ao dia. Em testes com animais, os extratos etanólicos [43] e óleo [44] significativamente reduziu a liberação de histamina e melhorou os problemas de asma em ratos. Em cobaias tratadas com *N. sativa* óleo, reduzido em inflamação das vias aéreas e a asma foram controladas quando comparadas ao grupo controle [45] Uma vez que os medicamentos anti-asmáticos tradicionalmente usados atuam como agentes dilatadores das vias respiratórias, além de devidos anti-inflamatórios,

N. sativa parece possuir essas propriedades que contribuem para um controle considerável da asma.

A diabetes é uma das causas fatais da deterioração das condições de saúde dos seres humanos em todo o mundo, que geralmente não tem cura, mas as medidas preventivas e um estilo de vida saudável podem reduzir os riscos de doenças secundárias associadas. Globalmente, afeta mais de 400 milhões de pessoas, que deverá ultrapassar 600 milhões até 2050 [46] Efeitos favoráveis de *N. sativa* em pacientes diabéticos está bem estabelecida. [47] descobriram que a administração oral de *N. sativa* cápsula significativamente reduziu o nível de glicose no sangue significativamente retardado e parâmetros em causa em pacientes diabéticos tipo 2. Em um estudo semelhante, foi observada melhora na concentração de glicose e dislipidemia em pacientes que receberam *N. sativa* como uma suplementação oral [48] Em outros ensaios, *N. sativa* benéfico transmitido por óleo e efeitos benéficos no lipídio profilático e condições glicêmicas de diabetes tipo 2 [49] [50] trataram pacientes diabéticos com suplementação oral de *N. sativa* que se mostrou eficaz no controle do colesterol e outros parâmetros. Estudos frequentes do benefício de *N. sativa* em condições de extratos de sementes e óleo em ratos diabéticos e outros organismos modelo foram relatados [51 - 53]

tabela 1

Usos de *Nigella sativa* sementes no tratamento de diferentes doenças.

Uso de material de semente	Doença	Organismo alvo	Efeito	Referência
Em pó; óleo	Asma	Humanos	Controle efetivo	[20 , 42]
extrato de etanol	Asma	Ratos	Inibição na histamina	[43]
Óleo de semente	Hepatite C	Humanos	Carga viral diminuída e estresse oxidativo	[80]
Timoquinona extraída	Óleo essencial de lesão	Ratos	Proteção hepática	[81]
hepática	Toxicidade bacteriana	Bactéria Carcinogênica	Efeitos anticancerígenos	[34]
Polifenóis extraídos	Dor no fl amação	Ratos / camundongos	Analgésico e anti-in fl Respostas inflamatórias	[82]
Extratos aquosos de sementes	Epilepsia	Humanos	Efeitos antiepilépticos	[83]
Injeção de timoquinona	Hipertensão	Ratos	Efeitos anti-hipertensivos	[84]
Injeção de extrato	Infecção bacteriana (<i>Salmonella typhimurium</i>)	Ratos	Atividade antibacteriana	[85]
Extratos de sementes etanólicas	Vírus da doença de Newcastle	Pintinhos / ovos	Efeitos antivirais	[86]
Extratos de óleo	Diabetes	Humanos / ratos	Signi fi redução do nível de glicose no sangue	[87 , 88]
Óleo de semente	Fígado gorduroso (não alcoólico)	Humanos	Melhora o desempenho do fígado e reduz a esteatose hepática. Efeitos	[22]
Extratos de etanol	carcinoma hepatocelular	Ratos	antitumorais	[55]
Óleo de semente	Nefrotoxicidade	Ratos	Proteção do rim contra lesão induzida. fi le	[89]
Pó de semente	Síndrome metabólica	Humanos		[90]
Óleo de semente	Leishmaniose	Leishmania infantum	Efeitos anti-leishmania	[91]
Extrato hidroetanólico	Ferimentos	Ratos	Cura de feridas eficaz	[53]
Óleo	osteoartrite	Humanos	Propriedades analgésicas	[92]
Extratos de sementes	Vascular em fl amação	Ratos	Efeitos anti-hiperlipidêmicos e saudáveis na vasorreatividade	[52]
Extratos de etanol	Rinossinusite bacteriana	Coelhos	Reduziram efetivamente os efeitos adversos da doença. Melhora	[93]
Sementes processadas	Síndrome do Ovário Policístico	Humanos	na menstruação	[94]
Extratos alcoólicos	Distúrbios hepáticos	Ratos	Hepatoproteção e funções hepáticas melhoradas.	[95]
Infarto do miocárdio induzido por carboximetilcelulose extratos		Ratos	Efeitos protetores	[96]
Extrato de semente de cápsula	Irregularidades menstruais	Humanos	Signi fi não posso melhorar o ciclo menstrual	[97]
de óleo (500 mg)	Malária	Parasita Malarial (<i>Plasmodium falciparum</i>)	100% de inibição do crescimento do parasita / atividade antiplasmódica	[98]
Terapia quádrupla (2 g / dia)	<i>Helicobacter pylori</i> infecção / dispepsia	Humanos	Signi fi melhorou consideravelmente a saúde dos pacientes e um maior nível de erradicação de <i>H. pylori</i>	[99]

2.4. Efeito melhorador em diferentes tipos de câncer

Existem muitos relatórios sobre a eficácia do *N. sativa* sementes em diferentes tipos de câncer, embora ainda sufi é necessária uma investigação adequada para compreender totalmente os mecanismos subjacentes às atividades anticâncer da planta. Estudos realizados em ratos e coelhos e, em alguns casos, em seres humanos empregando *N. sativa* como terapia de proteção contra o câncer indicam resultados plausíveis. Fathy e Nikaido [54] documentaram que os extratos etanólicos tiveram efeitos inibitórios no crescimento do tumor e no carcinoma em ratos. No estudo da linha celular de câncer de mama (humano), *N. sativa* exibiram efeitos citotóxicos em linhas de células em proliferação, indicando caracteres anticancerígenos [55] Shanmugam et al. [56] avaliou o papel de *N. sativa* em tratamentos de câncer e atribuiu as propriedades anticâncer da planta à timoquinona, que é um dos principais constituintes de *N. sativa*. Em linhas de células de câncer de ovário humano, extratos de *N. sativa* sementes foram relatadas como possuindo potenciais antagonísticos contra as células de propagação [57] Em um estudo recente, [58] relataram que diferentes extratos de *N. sativa* exibiu efeitos antiproliferativos em linhas de células HeLa. Em outros estudos, propriedades antioxidantes e anticancerígenas de *N. sativa* extratos, óleos e polpa foram documentados em organismos modelo [59 - 61] A efetividade de *N. sativa* no câncer é atribuído principalmente ao seu constituinte químico ' timoquinona ' que atua como agente antiproliferativo, antioxidante, protetor e regulador de genes [61 , 62]

2.5. Efeitos terapêuticos gerais

A presença de constituintes farmacologicamente importantes, como timoquinona, timol e nigelona fazem *N. sativa* como uma potencial fonte terapêutica para o manejo de diferentes doenças. Seus extratos, óleo e suplementação foram documentados por possuir antianalgésico, anti-in fl propriedades inflamatórias, cicatrizantes, antioxidantes, antiasmáticas, corretivas reumatóides e imunoestimulantes [63 , 64] Papéis positivos de *N. sativa* extratos e óleo na obesidade, lipídio pro fi le, e a regulação da insulina foram comprovadas em testes com animais [65 - 67] Al Mo fl eh et al. [68] vigarista fi rmed o anti-ulcerativo

potenciais de *N. sativa* em ratos. Estudos recentes sugerem que sementes de *N. sativa* exibem efeitos saudáveis em distúrbios cardiovasculares e cardiotoxicidade em animais [53 , 69] Parhizkar et al. [70] indicou o papel de *N. sativa* na melhora da menstruação e do ciclo pós-menopausa em ratos. A correlação linear entre *N. sativa* óleo e aumento da capacidade reprodutiva, incluindo um aumento da contagem de espermatozoides em ratos machos foram observados por [71] Em um estudo durante um período de fi cinco semanas, *N. sativa* usa signi fi melhorou consideravelmente a função renal em ratos e evitou a citotoxicidade [72] Ilhan et al. [73] documentou que o tratamento de camundongos com *N. sativa* o óleo resultou em protegê-los contra espécies reativas de oxigênio e convulsões induzidas. Em outros estudos, foram comprovados os efeitos protetores da semente preta na neurotoxicidade, lesão hepática, fígado gorduroso, câncer de cólon e distúrbios gastrointestinais [74 - 77]

3. Oportunidades de exploração como medicina contemporânea

Os medicamentos contemporâneos, geralmente chamados de medicamentos químicos, medicamentos, produtos farmacêuticos e medicamentos ortodoxos, têm sido amplamente usados para tratar diferentes doenças com eficácia. No entanto, os efeitos adversos associados ao uso de tais medicamentos têm atraído milhões de pessoas em todo o mundo a optar por remédios fitoterápicos e naturais como agentes de cura alternativos. O uso prolongado da medicina contemporânea em doenças crônicas tem certos efeitos indesejáveis que a maioria dos pacientes tenta evitar e, portanto, adota a terapia à base de ervas [78] Dirigindo o papel aspirado de *N. sativa* em diversas condições médicas, o sistema medicinal contemporâneo precisa explorar plenamente esta planta valiosa como uma droga registrada em larga escala porque bene fi cial em fl uências de diferentes medicamentos fitoterápicos já foram estabelecidas [79] As formulações de medicamentos sintéticos envolvem várias fases que vão desde o teste inicial para se fi capacidade em organismos modelo, toxicidade e avaliação de tolerância, testes em humanos para fi produção final. Considerando os ensaios de atividade e avaliação de toxicidade, as mesmas fases podem ser seguidas nos sistemas de medicina moderna para *N. sativa*. Existem potenciais no sistema de drogas moderno para fazer cápsulas, comprimidos e óleos extraídos de *N. sativa* sementes e podem ser explorados como drogas alopatias.

Como citar este artigo: A. Majeed, Z. Muhammad, H. Ahmad, et al., *Nigella sativa* L.: Usos em medicamentos tradicionais e contemporâneos - Uma visão geral, *Acta Ecologica Sinica*, <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2020.02.001>

- [43] M. Ikhsan, N. Hidayati, K. Maeyama, F. Nurwidya, *Nigella sativa* como um anti dentro fl agente inflamatório na asma, *BMC Res. Notas* 11 (2018) 744, <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3858-8>.
- [44] T. Khaldi, et al., Ameliorating effects of *Nigella sativa* óleo no agravamento de em fl ammação, estresse oxidativo e citotoxicidade induzida por extrato de tabaco sem fumaça em um modelo de asma alérgica em ratos Wistar, *Allergol. Immunopathol.* 46 (2018) 472 - 481, <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.02.005>.
- [45] MA Ra fi que, AQ Arain, AH Siddiqui, S. Chiragh, *Nigella sativa* óleo essencial previne via aérea em fl amem em oвалbumina sensibilizada guinea pigs, *Ann. King Edward Med. Uni.* 24 (2018) 961 - 965.
- [46] K. Papier, et al., Dietas vegetarianas e risco de hospitalização ou morte com diabetes em Adultos britânicos: resultados do estudo EPIC-Oxford, *Nutr. Diabetes* 9 (2019), 7, <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0074-0>.
- [47] AO Bamosa, et al., Effect of *Nigella sativa* sementes no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, *Indian J Physiol. Pharmacol.* 54 (2010) 344 - 354.
- [48] H. Kaatabi, AO Bamosa, FM Lebda, AH Al Elq, Al Al-Sultan, Impacto favorável de *Nigella sativa* sementes em lipid pro fi le em pacientes diabéticos tipo 2, *J. Fam. Community Med.* 19 (3) (2012) 155 - 161, <https://doi.org/10.4103/2230-8229.102311>.
- [49] J. Heshmati, et al., *Nigella sativa* óleo afeta o metabolismo da glicose e as concentrações de lipídios em pacientes com diabetes tipo 2: Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebos, *Food Res. Int.* 70 (2015) 87 - 93, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.01.021>.
- [50] A. Badar, et al., Effect of *Nigella sativa* suplementação durante um período de um ano nos níveis de lipídios, pressão arterial e frequência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2 recebendo agentes hipoglicemiantes orais: ensaio clínico não randomizado, *Ann. Saudi Med.* 37 (2017) 56 - 63, <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2017.56>.
- [51] I. Meral, Z. Yener, T. Kahraman, N. Mert, Effect of *Nigella sativa* on glicose concentração, peroxidação lipídica, sistema de defesa antioxidante e danos ao fígado em coelhos diabéticos experimentalmente induzidos, *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 48 (2001) 593 - 599, <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2001.00393.x>.
- [52] A. Abbasnezhad, et al., *Nigella sativa* L. seed regulou a expressão dos genes eNOS, VCAM-1 e LOX-1 e melhorou a vasoreatividade na aorta de ratos diabéticos, *J. Ethnopharmacol.* 228 (2019) 142 - 147, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.021>.
- [53] E. Nourbar, et al., Effect of hydroethanolic extract of *Nigella sativa* L. no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos diabéticos, *Int. J. Prev. Med.* 10 (2019) 18, https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_276_18.
- [54] M. Fathy, T. Nikaido, Na Vivo atenuação da angiogênese no carcinoma hepatocelular por *Nigella sativa*, *Turco J. Med. Sci.* 48 (2018) 178 - 186, <https://doi.org/10.3906/sag-1701-86>.
- [55] MS Bumidin, FA Johari, NF Risan, MHM Nasir, O efeito de extratos aquosos de *Nigella sativa* na linha de células de câncer de mama Mcf-7: um estudo in vitro, *Sci. Heritage J.* 2 (2018) 13 - 17, <https://doi.org/10.26480/gws.01.2018.13.17>.
- [56] MK Shanmugam, et al., Modulação de diversos fatores de transcrição oncogênica por timoquinona, um composto de óleo essencial isolado das sementes *Nigella sativa* Linn, *Pharmacol. Res.* 129 (2018) 357 - 364, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.023>.
- [57] Y. Shokoohinia, et al., Apoptosis cell death effect of linoleic acid from *Nigella sativa* em células cancerígenas de ovário humano através da via intrínseca mitocondrial, *J. Rep. Pharmaceut. Sci.* 7 (2018) 20 - 26.
- [58] AS Butt, et al., Isolation of thymoquinone from *Nigella sativa* Terra Thymus vulgaris L., e seu efeito antiproliferativo em linhas de células cancerígenas HeLa, *Trop. J. Pharm. Res.* 18 (2019) 37 - 42, <https://doi.org/10.4314/tjpr.v18i1.6>.
- [59] G. Tan, atividades antioxidantes, antiproliferativas e antiangiogênicas de *Nigella sativa* L. pulp, um resíduo remanescente da produção de óleo, *Hacettepe J. Biol. Chem.* 46 (2019) 629 - 642.
- [60] M. Rashid, F. Sanjarin, F. Sabouni, efeitos da Thymoquinone na viabilidade celular, apoptose e nível de expressão do gene VEGF-A na linha celular AGS (CRL-1739), *Anti-cancer Agents Med. Chem.* 19 (2019) 820 - 826, <https://doi.org/10.2174/1871520619666190206163504>.
- [61] Z. Erisgin, et al., Protective effects of *Nigella sativa* óleo contra dano hepático induzido por carboplatina em ratos, *Biomed. Pharmacother.* 110 (2019) 742 - 747, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.037>.
- [62] A. Dera, P. Rajagopalan, Thymoquinone atenuates phosphorylation of AKT to inibir kidney cancer cell proliferation, *J. Food Biochem.* 43 (2019), e12793, <https://doi.org/10.1111/jfbc.12793>.
- [63] ML Salem, propriedades imunomodulatórias e terapêuticas do *Nigella sativa* L. seed, *Int. Immunopharmacol.* 5 (2005) 1749 - 1770, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.06.008>.
- [64] W. Kooti, et al., Fitoquímica, farmacologia e usos terapêuticos da semente preta (*Nigella sativa*), *Chinese J. Nat. Med.* 14 (2016) 732 - 745, [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(16\)30088-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(16)30088-7).
- [65] PM Le, et al., The petroleum ether extract of *Nigella sativa* exerce ações hipolipemiantes e sensibilizadoras de insulina no rato, *J. Ethnopharmacol.* 94 (2004) 251 - 259, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.04.030>.
- [66] J. Vanamala, AC Kester, AL Heuberger, L. Reddivari, Mitigação da obesidade, doenças promovidas por *Nigella sativa* e timoquinona, *Plant Foods Hum. Nutr.* 67 (2012) 111 - 119, <https://doi.org/10.1007/s12036-012-9225-4>.
- [67] R. Mahdavi, N. Namazi, M. Alizadeh, S. Farajnia, Effects of *Nigella sativa* óleo com uma dieta hipocalórica sobre fatores de risco cardiometabólico em mulheres obesas: um ensaio clínico randomizado controlado, *Food Funct.* 6 (2015) 2041 - 2048, <https://doi.org/10.1039/c5fo00316d>.
- [68] IA Al Mo fi eh, et al., Efeito gastroprotetor de uma suspensão aquosa de cominho preto *Nigella sativa* em lesão gástrica induzida por agentes necrotizantes em animais experimentais, *Saudi J. Gastroenterol.* 14 (2008) 128 - 134, <https://doi.org/10.4103/1319-3767.41731>.
- [69] F. Shakeri, M. Khazaei, MH Boskbady, Cardiovascular effects of *Nigella sativa* L. e seus constituintes, *Indian J. Pharm. Sci.* 80 (2018) 971 - 983, <https://doi.org/10.4172/maceutical-sciences.10004>.
- [70] S. Parhizkar, LA Latif, A. Parsa, efeito de *Nigella sativa* no sistema reprodutivo em modelo experimental de rato com menopausa, *Avicenna J. Phytomed.* 6 (2016) 95 - 103.
- [71] R. Mosbah, MI Yousef, F. Maranghi, A. Mantovani, papel protetor de *Nigella sativa* óleo contra toxicidade reprodutiva, alterações hormonais e dano oxidativo induzido por clorpirifós em ratos machos, *Toxicol. Ind. Health* 32 (2016) 1266 - 1277, <https://doi.org/10.1177/0748233714554675>.
- [72] MA Dollah, S. Parhizkar, M. Izwan, efeito de *Nigella sativa* sobre a função renal em ratos, *Avicenna J. Phytomed.* 3 (2013) 152 - 158.
- [73] A. Ilhan, et al., Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* óleo contra kindling induzido por pentilenetetrazol em camundongos, *Neuropharmacol.* 49 (2005) 456 - 464, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.04.004>.
- [74] SY Al-Okbi, DA Mohamed, TE Hamed, AE Edris, Potencial efeito protetor de *Nigella sativa* óleos brutos para fígado gorduroso em ratos, *European J. Lipid Sci. Technol.* 115 (2013) 774 - 782, <https://doi.org/10.1002/ejlt.201300004>.
- [75] R. Khalife, MH Hodroj, R. Fakhoury, S. Rizk, Thymoquinone from *Nigella sativa* sementes promovem a atividade antitumoral de doses não citotóxicas de topotecano em células de câncer colorretal humano in vitro, *Planta Med.* 82 (2016) 312 - 321, <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558289>.
- [76] F. Shakeri, et al., Gastrointestinal effects of *Nigella sativa* e seu principal constituinte, a timoquinona: uma revisão, *Avicenna J. Phytomed.* 6 (2016) 9 - 20.
- [77] A. Khonche, et al., Standardized *Nigella sativa* óleo de semente melhora a esteatose hepática, aminotransferase e níveis de lipídios na doença hepática gordurosa não alcoólica: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, *J. Ethnopharmacol.* 234 (2019) 106 - 111, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.011>.
- [78] BB Bhat, N. Udupa, D. Sreedhar, Regulamentos de produtos fitoterápicos em alguns países - uma breve visão geral, *Curr. Drug Discov. Technol.* 16 (2019) 368 - 371, <https://doi.org/10.2174/1570163815666181105091254>.
- [79] J. Glynn, R. Bhikha, produtos fitoterápicos e drogas convencionais - uma aliança difícil, *Bangladesh J. Med. Sci.* 18 (2019) 24 - 29, <https://doi.org/10.3329/bjms.v18i1.39542>.
- [80] EMF Barakat, LM El Wakeel, RS Hagag, Effects of *Nigella sativa* sobre o resultado da hepatite C no Egito, *World J. Gastroenterol.* 19 (2013) 2529 - 2536, <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i16.2529>.
- [81] A. Jaswal, et al., Therapeutic potencial of thymoquinone against anti-tuberculosis drug induziu danos hepáticos, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 36 (2013) 779 - 786, <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.07.010>.
- [82] A. Ghannadi, V. Hajhashemi, H. Jafarabadi, Uma investigação do analgésico e anti-in fl efeitos inflamatórios de *Nigella sativa* polifenóis de sementes, *J. Med. Food* 8 (2005) 488 - 493, <https://doi.org/10.1002/jmff.10024>.
- [83] J. Akhondian, A. Parsa, H. Rakhshande, The effect of *Nigella sativa* L. (semente de cominho preto) em convulsões pediátricas intratáveis, *Med. Sci. Monit.* 13 (2007) 555 - 559.
- [84] L. Enayatifard, et al., The standardized extract of *Nigella sativa* e o seu ingrediente principal, a timoquinona, melhora a hipertensão induzida pela angiotensina II em ratos, *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 30 (2018) 51 - 58, <https://doi.org/10.1515/jbcpp-20180074>.
- [85] Z. Ahmed, SR Prawiro, AT Endharti, *Nigella sativa* extrato aumenta a atividade antibacteriana ao regular os níveis de T-reg e Th2 em *Salmonella enterica* subsp. serovares enterícos camundongos Balb / c expostos a typhimurium, *Res. J. Life Sci.* 5 (2018) 14 - 22.
- [86] AU Khan, et al., In-ovo antiviral effect of *Nigella sativa* extrair contra o vírus da doença de Newcastle em ovos embrionados de galinha infectados experimentalmente, *Pak. Veterinario, J.* 38 (2018) 434 - 437.
- [87] S. Hadi, P. Mirmiran, R. Daryabeygi-Khotbesara, V. Hadi, Effect of *Nigella sativa* extrato de óleo em fl resposta inflamatória de citocinas e estresse oxidativo entre pessoas com diabetes mellitus tipo 2: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, *Prog. Nutr.* 20 (2018) 127 - 133, <https://doi.org/10.23751/pn.v20i1-5.6062>.
- [88] T. Althnaian, I. Albokhadami, SM El-Bahr, expressão gênica hepática, enzimas antioxidantes e efeito antidiabético de *Nigella sativa* em ratos diabéticos, *Pharmacol.* 15 (2019) 265 - 273, <https://doi.org/10.1016/j.pharm.2019.03.001>.
- [89] Z. Farooqui, et al., Protective effect of *Nigella sativa* óleo sobre nefrotoxicidade induzida por cisplatina e dano oxidativo em rim de rato, *Biomed. Pharmacother.* 85 (2017) 7 - 15.
- [90] A. Najmi, SF Haque, M. Naseeruddin, RA Khan, Effect of *Nigella sativa* óleo em vários parâmetros clínicos e bioquímicos da síndrome metabólica, *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 16 (2008) 85 - 87.
- [91] ES Abamor, OA Tosyali, M. Bagirova, A. Allahverdiyev, *Nigella sativa* nanopartículas de policaprolactona aprisionadas em óleo para tratamento da leishmaniose, *IET Nanobiotechnol.* 12 (2018) 1018 - 1026.
- [92] HI Tuna, B. Babadag, A. Ozkaraman, GB Alparslan, Investigação do efeito do óleo de cominho preto na dor em indivíduos geriátricos com osteoartrite, *Complem. Ther. Clin. Prato.* 31 (2018) 290 - 294.
- [93] O. Yildirim, A. Tuzcu, ON Kaya, A. Cakir, The value of *Nigella sativa* no tratamento da rinosinusite induzida experimentalmente, *Acta Otorinolaryngol. Ital.* 37 (2017) 32 - 37, <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1143>.
- [94] SA Naeimi, et al., Avaliando o efeito de processado *Nigella sativa* on oligomenorreia e amenorreia em pacientes com síndrome do ovário policístico: um estudo piloto, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 9 (2018) 4716 - 4722.
- [95] M. Hosseini, et al., Administration of *Nigella sativa* durante o período de crescimento neonatal e juvenil, função hepática melhorada de ratos com hipotireoidismo induzido por propiltiuracilo, *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* 33 (2020) 718 - 725, <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1500540>.

- [96] M. Murugesan, et al., Protective role of black cumin (*Nigella sativa*) sobre infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos, *Int. J. Pharmacol. Clin. Sci.* 1 (2012) 45 - 53
- [97] SA Naeimi, H. Hajimehdipoor, S. Saber, Comparing the effect of *Nigella sativa* óleo soft gel e placebo na oligomenorréia, amenorreia e características laboratoriais em pacientes com síndrome do ovário policístico, um ensaio clínico randomizado, *Res. J. Pharmacog.* 7 (2020) 49 - 59, <https://doi.org/10.22127/RJP.2019.206178.1530>.
- [98] EHM Ahmed, BY Nour, YG Mohammed, Atividade antiplasmódica de algumas plantas medicinais usadas na medicina popular sudanesa, *Environ. Health Insights* 4 (2020) 1 - 6, <https://doi.org/10.1177/EHI.S4108>.
- [99] M. Alizadeh-naini, H. Yousefnejad, N. Hejazi, The bene fi efeitos de saúde social de *Nigella sativa* sobre *Helicobacter pylori* erradicação, sintomas de dispepsia e qualidade de vida em pacientes infectados: um estudo piloto, *Phytotherapy Res.* (2020) <https://doi.org/10.1002/ptr.6610>.