

Eliana Bragada Sequeira

Plantas com ação adaptogénica usadas no combate ao  
stress: *Panax ginseng* e *Rhodiola rosea*

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



Eu, Eliana Bragada Sequeira, abaixo assinado, estudante do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referida na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, \_\_\_\_ de Setembro de 2013.

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

ATP - Adenosina trifosfato

Comissão E - Comissão Alemã

EFSA - Agência de Segurança Alimentar Europeia

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MOA - Monoamino oxidase

SAS - Sistema simpático-adrenal

SAG - Síndrome de adaptação geral

SNC - Sistema Nervoso Central

HPA - Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal

HSP 70 - Proteína de choque térmico 70

NO - Óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PGE2 - Prostaglandina E2

UE - União Europeia

URSS - União das Repúblicas Socialistas Soviéticas

## Resumo

O stress faz parte da vida normal quotidiana, mas é importante dispôr de ferramentas para a sua gestão, caso contrário, pode ser a causa da doença, especialmente se o estado de stress é prolongado ou intenso. As tentativas farmacológicas são focadas principalmente no tratamento da depressão e da ansiedade. As plantas medicinais adaptogénicas encontram aqui um papel na prevenção da morbilidade induzida pelo stress, através de uma resposta fisiológica a alterações internas e externas da homeostase. O objetivo deste trabalho é resumir e analisar criticamente a literatura disponível sobre o *Panax ginseng*, intensamente estudado e conhecido e sobre a *Rhodiola rosea*, uma planta menos estudada, e focar sobre a efectividade destas plantas na sua ação adaptogénica, de forma a torná-la mais acessível aos profissionais de saúde e a todos os interessados em geral.

Possivelmente, diversos mecanismos de acção contribuem para o efeito clínico dos adaptógenos. Mas existe evidência disponível, que sugere que *R. rosea* pode ser um substituto adequado em situações que outros adaptogénicos possam ser ponderados, ao contrário do *Panax ginseng*, que exerce a sua atividade adaptogénica principalmente ao nível da função HPA, a *Rhodiola rosea* parece exercer os seus efeitos adaptogénicos, agindo central e periféricamente na síntese de monoaminas e opióides, no transporte e na atividade receptora. Se este for de facto o caso em seres humanos, *R.rosea* sugere potencial para utilidade terapêutica em condições que não respondem particularmente à administração de produtos de ginseng. Com base nos dados experimentais disponíveis, *R. rosea* parece oferecer uma vantagem sobre os outros adaptogénicos numa situação de stress agudo.

## Abstract

Stress is part of everyday normal life, but it is important to dispose of tools to manage it, otherwise it may be the cause of the disease, especially if the state of stress is prolonged or intense. The pharmacological attempts are focused primarily in the treatment of depression and anxiety. Adaptogenic plants have a role in the prevention of morbidity induced by stress, through a physiological response to changes in external and internal homeostasis. The objective of this work is to summarize and critically analyze the available literature of *Panax ginseng*, intensely studied and known, and about *Rhodiola rosea*, a plant less studied, and focus on the effectiveness of these plants in their adaptogenic action, so to make it more accessible to health professionals and all interested in general.

Several mechanisms of action possibly contributing to the clinical effect have been identified for adaptogens. But, available evidence suggests that *R. rosea* can be a suitable substitute in situations other adaptogenic can be weighted, as opposed to *Panax ginseng*, which exerts its adaptogenic activity primarily at the level of HPA function, *Rhodiola rosea* appears to exert its adaptogenic effects, acting centrally and peripherally in the synthesis of monoamines and opioids, transport and receptor activity. If this is indeed the case in humans, *R.rosea* suggests potential therapeutic utility in conditions that do not respond particularly to the administration of ginseng products. Based on the available experimental data, *R. rosea* appears to offer an advantage over other adaptogenic in a situation of acute stress.

## ÍNDICE

1. Introdução .....	6
2. Origem do termo adaptogénico e sua clarificação.....	7
3. O stress e a importância dos adaptogénicos na sociedade actual .....	9
4. Legislação de Medicamentos e/ou Suplementos à base de plantas.....	10
5. Características gerais dos adaptogénicos .....	10
5.1. Diferenças entre adaptogénicos e outros estimulantes.....	10
5.2. Constituintes dos adaptogénicos .....	12
5.3. Mecanismo(s) de Acção.....	12
6. Plantas Adaptogénicas .....	15
6.1. Descrição das plantas.....	15
6.2. Composição Química e sua obtenção.....	16
7. Ações Terapêuticas das plantas adaptogénicas .....	18
7.1. Estudos Farmacológicos e Clínicos com <i>Panax ginseng</i> .....	20
7.2. Contra-indicações, dosagem, interações e acção toxicológica .....	23
7.3. Estudos Farmacológicos e Clínicos com <i>Rhodiola rosea</i> .....	24
7.4. Contra-indicações, dosagem, interações e acção toxicológica .....	26
8. Papel do Farmacêutico .....	27
8.1. Farmacovigilância.....	29
9. Conclusão .....	29
10. Referências Bibliográficas .....	31

## I. INTRODUÇÃO

O *stress* faz parte da vida normal quotidiana, mas é importante dispôr de ferramentas para a sua gestão, caso contrário, o *stress* crónico, se não for tratado, pode levar a uma variedade de doenças relacionadas, incluindo a hipertensão, doenças cardiovasculares, ansiedade, depressão, perda de memória e síndrome da fadiga crónica. (1) No tratamento do *stress* devemos, além da reposição de nutrientes e fortalecimento do eixo hipotálamo-adrenal, lançar mão das plantas denominadas adaptogénicas.

As tentativas farmacológicas são focadas principalmente no tratamento da depressão e da ansiedade. As plantas medicinais adaptogénicas encontram aqui um papel na prevenção da morbidade induzida pelo *stress*, através de uma resposta fisiológica a alterações internas e externas de homeostase.

Nos finais do século passado começou-se a observar, em diversos países, um novo despertar para a Fitoterapia que, para além da utilização de fármacos vegetais através de preparação clássicas (ex. infusões, tinturas, etc.), passam também a usar formas farmacêuticas mais elaboradas. A actual situação geo-económica faz antever um aumento de investigação na área da Fitoterapia, tendo em vista o trinómio “qualidade, segurança e eficácia” que estes medicamentos requerem. Aos profissionais de saúde cabe a tarefa de alertar a população para as aplicações, e sobretudo para os efeitos indesejáveis dos fitoterápicos, eliminando definitivamente o mito de que o que é natural é inócuo. (2) Também devido à dificuldade que a indústria farmacêutica tem na obtenção de medicamentos novos, a existência de uma panóplia de plantas, cuja composição ainda não é conhecida, leva a antever um aumento da investigação nesta área de onde poderão surgir novos medicamentos com acções e toxicidade conhecidas (2) e faz da fitoterapia uma área promissora no tratamento, e prevenção de doenças e também como complemento à terapia convencional existente.

O objetivo deste trabalho é resumir e analisar criticamente a literatura disponível sobre plantas adaptogénicas, mas debruça-se principalmente na análise das potencialidades e limitações da utilização de uma planta muito conhecida e utilizada, o *Panax ginseng* C. A. Meyer, e de outra planta menos divulgada, a *Rhodiola rosea*. Ao longo deste, o termo ginseng diz respeito à espécie *Panax ginseng* C.A Meyer. Serão focados aspetos fitoquímicos, bem como será feita uma análise, baseada em estudos científicos, da efetividade destas plantas na sua ação adaptogénica.

Torna-se essencial a compilação da informação disponível, incluindo os estudos laboratoriais e clínicos com estas plantas, de forma a torná-la mais acessível aos profissionais de saúde e a todos os interessados em geral, consistindo esse o principal objectivo deste trabalho.

## **2. ORIGEM DO TERMO ADAPTOGÉNICO E SUA CLARIFICAÇÃO**

O termo 'Adaptogénico' foi originalmente criado pela Nikolai Lazarev (1947), derivado da palavra adaptar, quando descobriu os efeitos do diabazol (2-benzilbenzimidazol). Lazarev utilizou o termo para descrever a acção única de uma substância para aumentar a resistência não específica do organismo a uma influência adversa, promovendo um estado de adaptação à situação excepcional. (3, 4)

Em 1968 um cientista soviético e médico, Dr. Brekham, estabeleceu que devem ser observados 3 critérios para uma planta ser considerada adaptogénica:

1. A ação destas plantas deve ser inócua e inofensiva, causando o mínimo distúrbio no organismo;
2. A ação de um adaptogénico deve ser não específica, ou seja, um agente adaptogénico deve promover o aumento da resistência a vários factores prejudiciais, quer de natureza física, química ou biológica. A ação do adaptogénico deve ser mais intensa à medida que alterações desfavoráveis ocorrem no organismo;
3. Um adaptogénico deve ter uma ação normalizadora ou estabilizadora independente da direção das alterações precedentes. (5, 6)

Os adaptógenos são melhor compreendidos com base na “Síndrome de Adaptação Geral” (SAG) proposta pelo famoso endocrinologista húngaro Hans Selye que definiu o *stress* como um estado de perturbação da homeostase, que evoca no organismo um conjunto de reações bem características, independente da natureza do estímulo causador de *stress*. Tais alterações foram denominadas de SAG, que é a própria resposta ao *stress* e pode ser dividida em três fases:

1. Alarme - resposta imediata do organismo ao *stress* que se caracteriza pela estimulação do sistema simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal;
2. Resistência - estado em que o indivíduo consegue responder adequadamente ao agente causador de *stress*, sem grandes prejuízos para o funcionamento de seu organismo;

3. Exaustão - quando a duração e ou a intensidade do *stress* é muito grande, não é mais possível responder de modo adequado ao agente causador de *stress*, e o organismo fica sujeito a danos que incluem descontrolo hormonal e redução acentuada do funcionamento do sistema imunológico, entre outros. (7)

O grande mérito dos adaptógenos é otimizar a resposta do organismo ao *stress*, diminuindo as reações negativas da fase de alarme e eliminando, ou pelo menos, amenizando, o estabelecimento da fase de exaustão. (8)

Mas não é só no combate ao *stress* e nos seus danos que os adaptógenos são indicados como sendo capazes de normalizar lentamente o organismo. Eles são normalmente empregados de forma crónica visando a manutenção de um estado saudável, ou utilizados para melhorar ou atenuar alguns distúrbios e perturbações decorrentes do envelhecimento, como défices de memória e atenção, cansaço e fraqueza geral, impotência sexual ou quando as resistências naturais estão diminuídas. (9, 4)

Wagner *et al.* (1994), creem que podem ainda ser usados por pessoas sadias não apenas visando a um efeito profilático, mas, para melhorar o desempenho físico e cognitivo. (8, 10)

Os adaptógenos constituem assim uma nova classe de reguladores metabólicos que são capazes de aumentar a capacidade do organismo para se adaptar aos factores ambientais e emocionais e para evitar danos causados por esses factores. (11)

Os adaptógenos têm sido geralmente mais reconhecidos durante os últimos 10 anos, pois após o fim da Segunda Guerra Mundial, permaneceu a rivalidade entre as potências mundiais EUA e URSS. Neste período, o estudo dos adaptógenos e dos seus benefícios permaneceram em segredo soviético. Com o fim da Guerra Fria, os cientistas soviéticos migraram para outras partes do mundo e as pesquisas intensificaram-se. Em 1998, o termo foi permitido como uma alegação funcional para determinados produtos pela FDA e agora é um conceito geralmente aceite, também pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que publicou em 2007: “Substâncias adaptogénicas estão indicadas por terem a capacidade de normalizar uma grande variedade de agressões ambientais e condições emocionais.” (12)



### **3. O STRESS E A IMPORTÂNCIA DOS ADAPTOGÉNICOS NA SOCIEDADE ACTUAL**

Durante este século, ao contrário de qualquer momento da história, a atividade do homem resultou numa mudança generalizada do ambiente de vida e trabalho. Embora não haja nenhuma contestação nos benefícios de nossa era moderna, tecnológica, não há como negar as tensões que colocou sobre a humanidade e o planeta. Os resultados negativos são evidentes e a civilização moderna exige muito das capacidades físicas e mentais dos seres humanos.

A evolução não preparou os seres humanos o suficiente para lidar com as condições da vida moderna. A diferença entre o rápido desenvolvimento da civilização e as habilidades naturais do homem cresce continuamente. Infelizmente, nas sociedades industrializadas modernas, em ritmo acelerado, muitos desses fatores são inevitáveis. A única opção que temos é de nos adaptar.

Felizmente, a fisiologia humana está continuamente a fazer ajustes para manter um equilíbrio constante no interior do corpo, independentemente das condições externas. Este estado é chamado de "homeostase." Por exemplo, durante uma onda de calor, o corpo adapta-se a uma temperatura mais alta por transpiração e dilatação dos vasos sanguíneos. Esta regulação assegura que a temperatura do corpo é mantida a um nível óptimo.

O *stress* é um termo extremamente amplo e ambíguo que define uma vasta variedade de fenómenos que os seres humanos são expostos ao longo das suas vidas e as grandes categorias incluem esforço físico e emocional perturbado, pressão psicológica persistente, crise existencial e efeitos residuais de traumas emocionais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que as doenças do foro do SNC, incluindo transtornos relacionados com o *stress*, serão a segunda maior causa de incapacidade no ano de 2020. (12)

Foi definido por Hans Selye como o estado no qual extensas regiões do organismo se desviam da condição normal de repouso. Ao ajudar o corpo a reduzir a reatividade do sistema de resposta ao *stress*, os adaptogénicos desempenham um papel protetor no corpo, pois são substâncias que têm a capacidade de normalizar as funções do corpo e fortalecer os sistemas comprometidos pelo *stress*, existindo evidência que suporta a sua utilização para este propósito. (13,14)

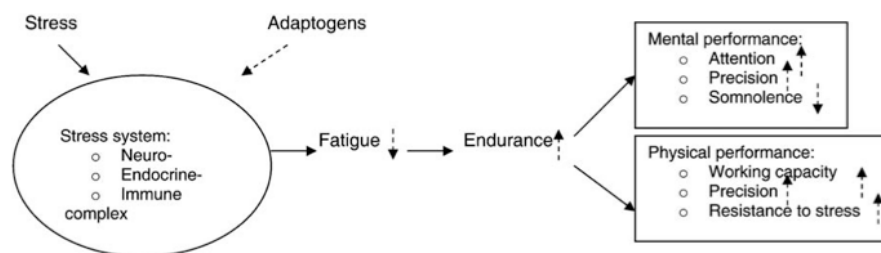


Fig. 1. Effect of adaptogens on stress-induced symptoms of fatigue. (adaptado de Panossian, A.; Wikman, G. – Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity; Current Clinical Pharmacology, 2009, 4, 198-219)

#### 4. LEGISLAÇÃO DE MEDICAMENTOS E/OU SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS

Tendo em conta as várias diretivas, em 1997 foi criado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) um grupo de trabalho para produzir legislação para medicamentos à base de plantas. Do trabalho realizado por este grupo foi publicada, pela Comissão Europeia, a Directiva 2003/63/CE que estabeleceu o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, onde se encontram referidos os medicamentos tradicionais à base de plantas, tendo esta diretiva sido transposta a nível nacional pelo Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto, o Estatuto do Medicamento. (2)

#### 5. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ADAPTOGÉNICOS

##### 5.1. Diferenças entre adaptogénicos e outros estimulantes

Apesar de ambos produzirem um aumento no desempenho, tornou-se evidente, que existem diferenças muito significativas entre os efeitos estimulantes do adaptogénicos e dos outros estimulantes do SNC e estes estão resumidos na Tabela I.

Os **Estimulantes**, definidos como fármacos que aumentam a actividade do sistema nervoso simpático, produzem uma sensação de euforia e podem ser usados para aumentar o estado de alerta e a capacidade de concentração. Estimulantes como a cafeína, nicotina, anfetaminas e cocaína, são também utilizados, e por vezes abusados, para aumentar a resistência e produtividade. No entanto, os fármacos e outros estimulantes usados para este efeito, causam um aumento temporário da capacidade de trabalho, o qual é seguido por um período de diminuição do desempenho. Os

**adaptógenos**, por outro lado, produzem um aumento do desempenho suave e contínuo, sem a queda subsequente do desempenho. (13,14,15)

A longo prazo, o abuso de estimulantes pode prejudicar a função mental e levar a sintomas psicóticos. Por exemplo, as benzodiazepinas ansiolíticas, apesar de terem actividade anti-stress significativa em modelos de stress agudos, ainda não se provaram efetivas contra o stress crónico, induzindo efeitos adversos na imunidade, comportamento, cognição, úlcera péptica e hipertensão. Estes medicamentos também apresentam efeitos adversos no feto durante a gravidez e na lactação. (12) Além disso, os estimulantes tradicionais que possuem dependência, tolerância e abuso potencial, produzem efeito *rebound*, distúrbios mentais e do sono e sintomas psicóticos. As plantas adaptogénicas estimulam o sistema nervoso através de mecanismos totalmente diferentes dos estimulantes tradicionais. Estas são antes associadas com a regulação metabólica dos vários elementos do sistema de resposta aos agentes de stress, modulando a sua actividade, pelo que não produzem os efeitos negativos dos estimulantes “tradicionais”.(3,16,17,18,19)

De fato, *Rhodiola rosea* tem demonstrado de forma significativa capacidade para regular as perturbações do sono e para melhorar a qualidade do sono. (15)

	Stimulants	Adaptogens
1. Recovery process after exhaustive physical load	Low	High
2. Energy depletion	Yes	No
3. Performance in stress	Decrease	Increase
4. Survival in stress	Decrease	Increase
5. Quality of arousal	Bad	Good
6. Insomnia	Yes	No
7. Side effects	Yes	No
8. DNA/RNA and protein synthesis	Decrease	Increase

Tabela I. Diferenças entre adaptogénicos e outros estimulantes (adaptado de A. Panossian and H. Wagner; Stimulating Effect of Adaptogens: An Overview with Particular Reference to their Efficacy following Single Dose Administration, Phytotherapy Research, Vol 19, Issue 10, 2005)

As plantas não são os únicos potenciais adaptogénicos, outros agentes como as vitaminas, alguns cogumelos (reino Fungi) e até mesmo aminoácidos também mostraram este tipo de atividade. (20)

## 5.2. Constituintes dos adaptogénicos

Estas plantas tendem a ser constituídas por fitoconstituintes que se dividem em 3 grupos:

- As que apresentam compostos fenólicos, como fenilpropanóides, derivados de feniletano e linhanos, cuja estrutura se assemelha às catecolaminas. Sugerem um efeito no sistema simpático-adrenal e possivelmente implicam efeitos em estádios recentes da resposta ao *stress*.

- Os que contêm triterpenos tetracíclicos, como a cucurbitacina **R** diglucósido, que estruturalmente se assemelha a corticoesteróides. Estes inativam o sistema do *stress* para proteger contra uma sobrecarga de agentes causadores de *stress*.

- Os que contêm oxilipinas, ácidos gordos insaturados (epóxidos ou trihidroxilos), que se assemelham estruturalmente a leucotrienos e lipoxinas. (16)

Encontrar quais os compostos que produzem efeitos adaptogénicos torna-se difícil devido aos múltiplos alvos e atividades destas plantas.

Parece que as plantas adaptogénicas que exibem um efeito estimulante em dose única, nomeadamente, *R. rosea*, *S. chinensis* e *E. senticosus*, contêm quantidades relativamente elevadas de compostos fenólicos, em particular os derivados fenilpropano ou feniletano. Estes compostos são estruturalmente relacionados com as catecolaminas, e presumivelmente desempenham papéis importantes no SNC e no sistema SAS. Em contraste, as plantas *P. ginseng*, *Bryonia alba*, *E. Senticosus*, etc, que contêm quantidades relativamente grandes de triterpenos tetracíclicos que são estruturalmente semelhantes aos corticosteróides, revelam efeitos protetores de *stress* e de adaptação ao *stress*, após administração repetida por períodos de uma semana. Nestes casos, os componentes ativos têm um papel chave na regulação do eixo HPA mediado pelos sistemas imune e neuroendócrino. O terceiro grupo de compostos adaptogénicos foram encontrados na *Bryonia alba* e *Glycyrrhiza glabra*. (6)

## 5.3. Mecanismo(s) de Ação

Uma característica que distingue os adaptogénicos da maioria dos agentes farmacológicos, é a ausência de um mecanismo de ação bem conhecido e delineado. Enquanto a grande maioria das “classes de fármacos” possui sítios de ação específicos ou vias de atuação bem estabelecidas, os adaptogénicos parecem atuar por meio de

diferentes sistemas, sendo o conjunto destas ações responsável pelos seus efeitos benéficos e protetores. (8)

Acredita-se que estas plantas tenham uma função bimodal, promovendo um efeito estimulante ou sedativo, dependendo das necessidades individuais em detrimento de cada situação. (12)

Os mecanismos dos adaptogénicos estão relacionados principalmente com o eixo neuroendócrino-imunológico. O principal local de ação destes compostos é o eixo hipotálamo-pituitária-supra-renais (HPA), enquanto o fígado, e o sistema imune e cardiovascular são locais de ação secundários. (16)

Os efeitos da adaptógenos tornam-se um pouco mais claros quando se recorda que o *stress* é uma resposta defensiva a fatores externos, e que estimula a formação de substâncias endógenas, "mensageiros", como catecolaminas, prostaglandinas, citocinas, NO e fator ativador de plaquetas, que por sua vez activam outros fatores que podem neutralizar o *stress*. (12) Esta ampla gama de ativadores bioquímicos ajuda a explicar as actividades anti-inflamatórias, antioxidantes, ansiolíticas, antidepressivas, calmantes e efeitos anforéticos dos adaptógenos. (12) A resposta do organismo ao *stress*, a chamada de "luta ou fuga", inclui intensa estimulação do sistema nervoso simpático e das glândulas supra-renais, resultando no aumento das taxas de respiração, da pressão arterial e níveis de açúcar no sangue, bem como aumento da frequência cardíaca e da forças de contração. Ao mesmo tempo, há uma diminuição na secreção digestiva. (21) Os adaptogénicos actuam, neste caso, aumentando a mobilização de fontes energética e prevenindo uma reação mais brusca em resposta ao *stress*. (22, 25)

Normalmente a resposta ao *stress* é ativada num processo agudo, conseguindo o organismo retomar a normal homeostase parassimpática. O *stress* torna-se patológico quando é crónico, ou quando o organismo atinge uma tendência inerente de ativação do sistema simpático. (12)

De acordo com este conceito, o mecanismo "switch-on" ativa o sistema simpatoadrenal (SAS) e a longo prazo também ativa o HPA, juntamente com vários reguladores celulares e funcionais do órgão. (16) Crê-se que o HPA, mecanismo mais estudado, desempenha um papel fundamental nas reações do corpo ao *stress* repetido e à adaptação, equilibrando a libertação de adrenalina (a hormona "switch-on"), corticosteróides (hormonas "switch-off" de resposta regulatória que protegem o organismo da reação exagerada) e óxido nítrico (que modula a biossíntese e efeitos de muitas das hormonas e autacóides, e desempenha um papel no sistema nervoso,

cardiovascular, imunitário, sistema gastrointestinal e no sistema endócrino). (15) Nesta fase, parece então possível definir alguns dos mais importantes “marcadores de *stress*”, para a avaliação da eficiência dos adaptogénicos em estudos farmacológicos experimentais e clínicos. Eles podem ser tanto de ativação (catecolaminas, LT-s, citocinas, NO, etc - sistema “*switch on*”- que ativa a energia e outros recursos do organismo) e desativação (corticosteróides e PGE2- mediadores endógenos de comunicações celulares, que protegem as células e organismo da reação exagerada aos mensageiros de ativação - “*switch off*” do sistema) mensageiros de *stress*. O equilíbrio entre as atividades “*switch-on*” e “*switch-off*” dos sistemas “reatividade”, refletem a sensibilidade do organismo ao *stress* e o nível de proteção contra seus efeitos nocivos. (3)

A aplicação de adaptogénicos numa dose única é importante em situações que requerem uma resposta rápida ou a uma situação de *stress*. Em tais casos, os efeitos estão associados com outra parte do sistema de *stress*, isto é, o sistema simpático-adrenal (SAS). Este sistema proporciona um mecanismo de resposta rápida, que controla principalmente a resposta aguda do organismo a um agente stressante, resultando no aumento dos níveis de catecolaminas, neuropéptidos, ATP, óxido nítrico e eicosanóides. (15) Há amplas evidências de que a administração de uma dose única de adaptogénicos ativa a formação de corticosteróides, e que a dosagem repetida normaliza os níveis de hormonas do *stress*, como a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Sabe-se que o nível sanguíneo de corticosteróides aumenta como resultado de formação ou adaptação a longo prazo, e que um organismo treinado responde aos estímulos de *stress* com actividade apenas ligeiramente aumentada do eixo hipotalâmico-pituitário (HPA), em oposição a um aumento muito acentuado da atividade observada em estados não treinados. (16)

Segue-se que o efeito de proteção do *stress* conseguido por administração múltipla de adaptogénicos, não é o resultado da inibição da resposta ao *stress* de um organismo, mas, na verdade, de modificações adaptativas no organismo. O efeito benéfico do tratamento repetido com adaptogénicos é principalmente evidente, em doentes que sofrem de doença crónica ou um estado perturbado. (15)

Os adaptogénicos sobre-regulam e mimetizam efeitos de agentes stressantes na Hsp 70 (uma *heat shock protein*), que tem um papel importante na sobrevivência celular e na apoptose. A Hsp 70 afecta os níveis circulantes de cortisol e NO, dado que inibe a expressão da NO sintetase II e interage diretamente com os receptores glucocorticóides (via JNK-1). A prevenção induzida pelo *stress*, conduz ao aumento do NO e à diminuição

da produção de ATP, resultando num aumento da performance física e mental e da resistência (as vias JNK e DAF-16 são induzidas). (1, 23)

Os adaptogénicos parecem aumentar a capacidade de responder a estímulos de *stress* de uma maneira que tende a preservar a homeostase, particularmente através da modulação da biosíntese dos eicosanóides, incluindo as prostaglandinas E2 e F2, ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico (5-HETE), 12-HETE, e leucotrieno B4. Além disso, os adaptogénicos também parecem regular o nível basal do ácido araquidónico, que é precursor destas substâncias, e também o fazem sob várias condições de *stress*. (16)

Outros mecanismos que parecem contribuir para a acção de adaptógenos e aumentar o desempenho, incluem a modulação da transcrição génica e a síntese de proteínas, e a modulação das várias fases glicólise. (1)

Ainda podem apresentar, de maneira inespecífica, atividade antioxidante, imunomodulatória, hipoglicémica, hipocolesterolémica, entre outras. (11)

De acordo com estes conceitos, os adaptogénicos podem ser definidos como agentes que reduzem a reatividade do sistema de defesa hospedeiro de vários fatores de *stress*, ajudando a restabelecer a homeostase normal. (16)

## 6. PLANTAS ADAPTOGÉNICAS

De acordo com a literatura, muitas plantas estão descritas na literatura como tendo atividade adaptogénica. (Anexo I) (16)

Neste trabalho são consideradas apenas o ***Panax ginseng*** e a ***Rhodiola rosea***.

### 6.1. Descrição das plantas

- ***Panax ginseng***

A denominação de “ginseng” refere-se à raiz ou rizoma de *Panax ginseng* C.A. Meyer (família Araliaceae), uma planta perene de pequenas flores brancas (que florescem a partir do terceiro ano do seu ciclo de vida) e com bagas vermelhas (frutos), também conhecida por “ginseng coreano” devido à sua origem, apesar de actualmente ser cultivada em todo o mundo. (9) *Panax ginseng* C.A. Meyer é uma planta nativa do nordeste da China e da Coreia, amplamente utilizada como agente fitoterapêutico na Ásia Oriental, desde há milhares de anos atrás. (9) A palavra *Panax* é de origem grega e é derivada de panaceia, o

que significa cura-tudo. Em função do seu formato parecido com um corpo humano recebeu o nome “ginseng” que deriva do Chinês “Jen Shen”, traduzido como “raiz humana”. (24)

Existem muitas espécies de *Panax*, o que leva a alguma confusão na literatura e a necessidade de um maior alerta por parte dos profissionais. No entanto, as duas espécies que têm sido mais amplamente pesquisadas e utilizadas são *Panax ginseng* e *Panax quinquefolius*. Outra espécie botânica, embora comumente chamado ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*), não pertence ao género *Ginseng*. O único tipo de ginseng protegido é o *Panax ginseng* C.A. Meyer originário da Rússia, com necessidade de licenças para comercialização, por forma à proteção da espécie contra riscos de extinção.

- ***Rhodiola rosea***

*Rhodiola rosea* pertence à planta da família Crassulaceae, subfamília sedoideae e género *Rhodiola*. *R. Rosea* cresce principalmente em solo arenoso seco em altas altitudes nas áreas Árticas da Europa e da Ásia. A planta atinge uma altura de 70 centímetros e produz flores amarelas. É uma planta perene com rizoma grosso e tem uma fragrância a rosa quando cortada. *R. rosea* ("raiz de ouro" ou "raiz do Ártico") foi usada nas medicinas tradicionais na Rússia, Escandinávia e em outros países e é amplamente distribuída em elevadas altitudes no Ártico e nas regiões montanhosas de toda a Europa e Ásia. (25)

Além da *Rhodiola rosea*, mais de 200 espécies de *Rhodiola* foram identificadas e, pelo menos, 20 são usadas na Ásia. (26)

## **6.2. Composição Química e sua obtenção**

- ***Panax ginseng***

Há que distinguir as duas categorias de *P. ginseng*: o ginseng branco cresce no decorrer de quatro a seis anos, passa por processo de desidratação e permanece com conteúdo aquoso de 12% ou menos. É seco ao ar livre, ao sol, e pode conter menos constituintes terapêuticos que podem ser perdidos durante a exposição solar. Esta exposição fornece à raiz uma coloração branco-amarelada. A outra forma é o ginseng vermelho, preparado no vapor, obtendo uma coloração vermelho-acastanhado. Este



modo de preparação parece prevenir a perda dos ingredientes ativos, e as raízes são então secas. (24)

Apesar da grande diversidade de compostos químicos presente na raiz de ginseng, os ginsenosídeos ou saponinas são os principais componentes ativos do *P. ginseng*, além de se encontrarem em quantidades elevadas, em relação aos restantes compostos. Estes consistem num tipo de glicosídeo constituído pela sapogenina triterpénica, à qual se liga um ou mais monossacarídeos (oses). (9) É precisamente por este motivo que os ginsenosídeos têm sido profundamente analisados. Estes têm a capacidade de atingir uma quantidade incontável de alvos no organismo, produzindo uma grande variedade de respostas farmacológicas diferentes uma das outras. Neste ponto, há que distinguir as duas categorias de *P. ginseng*: a planta cultivada e a selvagem (espontânea). Das diferentes condições de crescimento resulta uma variação da composição química entre as duas categorias, pelo que geralmente se detecta uma maior concentração de compostos biologicamente activos na planta selvagem. (9)

Com base nas suas diferenças estruturais, podem ser classificados em três categorias: o grupo panaxadiol (por exemplo, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), o grupo panaxatriol (por exemplo, Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1), e o grupo ácido oleanólico (por exemplo, Ro). (27,28)

No geral, o conteúdo de ginsenosídeos variam de 2 a 20%, dependendo da espécie de *Panax*, idade e parte da planta, o método de preservação, a época da colheita, e o método de extração. (27,28,29)

É importante referir que as ações farmacológicas dos ginsenosídeos individuais podem ser opostas. Por exemplo, os dois principais ginsenosídeos, Rb1 e Rg1, respectivamente suprime e estimula o SNC. (30) Estes efeitos opostos podem contribuir para a descrição adaptogénica do ginseng e para a sua habilidade no balanço das funções corporais.

Além das saponinas, o ginseng também contém polissacarídeos, dos quais se destacam os panaxanos, polissacarídeos heterogéneos do tipo peptidoglicano; polienos; flavonóides; vitaminas do grupo B. (9)

- ***Rhodiola rosea* L.**

A composição química dos extratos da raiz e rizomas de *Rhodiola rosea* foi estudada principalmente por grupos do leste europeu.

Embora seja ainda pouco claro, que composto(s) específico(s) são constituintes ativos, a maioria das preparações de *R. rosea* são padronizados para níveis específicos dos marcadores rosavina, salidrósido ou ambos. (6) Rosavina é constituinte único do gênero *R. Rosea*, enquanto que o salidrósido é comum à maioria das outras espécies de *Rhodiola* (8,15). A proporção de ocorrência natural de rosavinas para salidrósidos em *R. rosea* é de aproximadamente 3:1. (31)

Seis grupos diferentes de componentes químicos com interesse farmacêutico podem ser encontrados nas raízes e rizomas: (A) fenilpropanóides- álcool derivado do ácido cinâmico e glicosídeos como rosavina, rosina, rosarina (que são classificados sob o nome genérico de "rosavinas"), (B) feniletanóides- salidrósido (rhodiolosido), p-tirosol, (C) flavonóides, incluindo rodolina, rodionina, rodiosina, acetilrodalina, tricina e os taninos, (D) monoterpenos incluindo rosiridola e rosaridina, (E) triterpenos tais como daucosterola,  $\beta$ -sitosterol, (F) ácidos fenólicos tais como ácido clorogênico, ácido hidroxicinâmico e ácido gálico. Todas estas substâncias determinam a especificidade dos extratos *Rhodiola*. No entanto, os derivados do feniletano e fenilpropano são considerados como sendo os constituintes fundamentais para obtenção das atividades terapêuticas da planta. (26,32,33)

## **7. AÇÕES TERAPÊUTICAS DAS PLANTAS ADAPTOGÊNICAS**

O paradigma normal de “um medicamento para uma doença” não é apropriado para os adaptogênicos, pois estes podem ter vários efeitos farmacológicos e indicações.

As características mais importantes de adaptogênicos, tais como, proteção contra o stress e um efeito estimulante são comuns a todos os adaptogênicos. No entanto, os efeitos podem ser diferentes em circunstâncias diversas, como tem sido documentado em vários estudos clínicos e revisões. Muitas vezes, no entanto, o termo adaptogênico tem sido negligentemente empregue na ausência de evidências experimentais suficientes em apoio aos critérios exigidos pela definição formal, e poucos dos agentes referidos como adaptogênicos cumprem totalmente com a definição formal. (34) A maioria das revisões são focadas em observações narrativas de estudos clínicos e apenas algumas são realizadas com base

numa avaliação sistemática e com pontuação de qualidade no nível de evidência, como recomendado pela Natural Standard e pela EMA. (12)

No entanto, extratos de *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*, *Rhodiola rosea*, *Schizandra chinensis* e *Bryonia alba*, por exemplo, parecem satisfazer os critérios com base nas suas habilidades para aumentar a resistência não específica ao stress, envolvendo um efeito protetor geral ou universal significativo sobre todo o organismo e seu principal órgão e funções. (22,34)

Normalmente, a avaliação farmacológica de adaptogénicos incluiu avaliação das atividades de estimulação, tónicas e protetora do stress. A característica mais importante do perfil farmacológico dos adaptogénicos, é que aumentam a resistência dos animais à exaustão física e outros tipos de stress, tais como frio, calor, alteração da pressão atmosférica, e o teor de oxigénio, de imobilização, radiação, drogas e produtos químicos tóxicos, o ruído, a fome, ansiedade, medo e doenças crónicas (34), assim como em indivíduos expostos ao stress da vida moderna, típico de países industrializados, conseguindo uma revitalização desses indivíduos. (35) Em indivíduos saudáveis, os adaptogénicos também podem melhorar a resistência e tolerância às infecções. Um grande número e uma ampla gama de estudos clínicos (tanto não controlados como controlados) foram realizadas na Rússia, e os resultados demonstraram consistentemente a efetividade da capacidade das preparações adaptogénicas para aumentar a capacidade de trabalho físico e mental contra a fadiga e stress. No entanto, relativamente poucos dos estudos relatados até o momento têm sido controlados por placebo, randomizados e duplamente cegos. (Anexo III) (34)

- ***Panax ginseng***

O ginseng é geralmente utilizado como tónico e adaptogénico para ajudar o corpo a resistir às influências negativas de uma vasta gama de factores biológicos, físicos, químicos, e para restaurar a homeostase. Acredita-se que estes efeitos tónicos e adaptogénicos de ginseng melhoram o desempenho físico (incluindo a função sexual) e vitalidade geral em indivíduos saudáveis, aumentam a capacidade do organismo para combater o stress e para apoiar a resistência a doenças, reforçando a função normal do corpo, bem como para reduzir os efeitos nocivos dos processos de envelhecimento. (9,27)

A parte utilizada é constituída pela raiz seca, inteira ou cortada. *P. ginseng* C.A. Meyer contém pelo menos, um teor mínimo de 0,40% de ginsenósidos Rg1 e Rb1 (saponinas), de acordo com a VI edição da Farmacopeia Europeia. (36)

O ginseng apresenta assim diversas ações, das quais a fadiga física, fadiga mental e perda de memória estão no grupo das aprovadas pela Comissão E (Agência Federal de Saúde Alemã).

### **7.1. Estudos Farmacológicos e Clínicos com *Panax ginseng*:**

A literatura científica relativa aos efeitos terapêuticos do ginseng é bastante extensa, baseando-se em estudos clínicos, pré-clínicos e laboratoriais, registando-se assim efeitos farmacológicos em diversos níveis. (9)

Sabe-se que, durante períodos de stress, as glândulas adrenais secretam catecolaminas e cortisol a partir da medula e do córtex, que pode levar a doenças se não for controlado por muito tempo, pelo que o nível sérico destes corticosteróides é frequentemente referido como marcador antistress. (9) Especificamente, dois ginsenósidos, Rb1 e Rg1, têm sido relatados como possuindo actividade glucocorticosteroide devido a uma tendência para se comportarem como ligandos funcionais para o receptor glucocorticóide. A tendência do ginseng para exibir a ação ergogénica aparente, ou efeitos não-específicos resistentes, é, possivelmente devido ao aumento da capacidade de resposta adrenal proporcionada pelos constituintes do ginseng que aumentam a actividade do eixo pituitário-adrenal. (37,38)

Os efeitos dos componentes do ginseng sobre as funções de medula adrenal foram investigados *in vitro* e verificou-se que a fracção rica em saponinas, reduziu significativamente a secreção de catecolaminas, ao passo que a fracção sem saponinas não afectaram de todo. (9,23) Neste ponto, faz sentido referir conjuntamente a actividade imunomoduladora dos ginsenósidos, uma vez que está directamente associada ao aumento da resistência às agressões externas. É neste sentido que os ginsenósidos manifestam a sua função imunomoduladora, apesar de o mecanismo ainda não ser totalmente conhecido, modelando a activação e função de macrófagos, os níveis de linfócitos T, de leucócitos e das citocinas produzidas, de forma a impedir uma resposta imunitária exacerbada. Os níveis séricos de anticorpos IgG e IgA são também aumentados aquando da administração de ginseng. (9)

- **Ações na memória e cognição**

Vários estudos descobriram indícios de que *Panax ginseng* pode melhorar a função mental. Benefícios significativos, foram observados, num estudo duplamente cego, controlado por placebo, envolvendo 60 pessoas idosas. Os investigadores descobriram que, 50 ou 100 dias de tratamento com *Panax ginseng* produz melhorias em várias medidas da função mental, incluindo a memória, atenção e concentração. Os benefícios foram ainda evidente aos 50 dias de seguimento. (39)

Outro estudo mostrou uma melhoria significativa na aprendizagem e na memória observada em ratos envelhecidos e com lesão cerebral após administração local de ginseng em pó. Nos seres humanos, Terasawa et all. e D'Angelo et all. (2006) mostraram que o ginseng ou extrato de ginseng tem efeitos significativos sobre os sintomas neurológicos e psiquiátricos em seres humanos idosos e nas funções psicomotoras em indivíduos saudáveis, respectivamente. Este efeito positivo do ginseng sobre o desempenho cognitivo é devido à ação direta do ginseng no hipocampo. (27)

Tradicionalmente, pensava-se que o ginseng precisava de ser tomado de forma crónica, a fim de exercer efeitos benéficos em vários parâmetros fisiológicos e comportamentais, incluindo a cognição e humor. Esta suposição influenciou a pesquisa científica que, inicialmente se tinha focado em regimes de dosagem crónica. Essa pesquisa demonstrou que a administração crónica ou sub-crónica do ginseng pode melhorar problemas cognitivos em animais e seres humanos e facilitar determinados aspectos do desempenho cognitivo em adultos jovens saudáveis, sem deficiência cognitiva pré-existente. No entanto, evidências mais recentes sugerem que a administração de uma dose única de ginseng pode melhorar certos aspectos do desempenho cognitivo e no humor em voluntários jovens e saudáveis em ambos uma forma de dose e tempo-dependente. (40)

- **Ações na fadiga e nos atletas**

A evidência de *Panax ginseng* como um suplemento desportivo é mostrada num estudo de 8 semanas, duplamente cego, que avaliou os efeitos do *Panax ginseng*, com e sem exercício em 41 indivíduos. Os participantes receberam ou ginseng ou placebo, e, em seguida, foram submetidos ao treino de exercícios ou permanência de não treino ao longo do estudo. Os resultados mostraram que o ginseng melhora a capacidade aeróbica em pessoas que não se exercitam, mas não ofereceu benefício para aqueles que fizeram o

exercício. Num estudo de 9 semanas, duplamente cego, controlado por placebo, de 30 atletas altamente treinados, o tratamento com *Panax ginseng* sozinho ou em combinação com vitamina E, produziu melhorias significativas na capacidade aeróbica. Noutro estudo controlado por placebo, duplamente cego, de 37 pessoas, também foi encontrado algum benefício. (39). Como resultado dos estudos, o ginseng tem sido incorporado em bebidas para desportistas para melhorar o desempenho atlético. (37)

Alguns efeitos adaptogénicos do ginseng, inicialmente relatados por Brekhman e Dardymov (2000) envolvem provavelmente mudanças no consumo de oxigénio dos tecidos e alterações transitórias na utilização de hidratos de carbono e lípidos. Foi também demonstrado aumento na captação de oxigénio e da carga de trabalho relacionada, nas condições normais de consumo de ginseng. Estudos anteriores também relataram aumento do consumo e transporte de oxigénio em indivíduos idosos, bem como níveis de energia reforçada em atletas. Estes resultados estão de acordo com outros estudos, que relatam uma dose-dependente *in vitro* no aumento na captação de glicose no tecido cerebral e diminuição associada nas concentração de lactato e piruvato atribuídos à presença do extrato padronizado de ginseng G115. Também foi observada uma redução do metabolismo do ácido láctico em atletas submetidos a exercícios intensos após o consumo de 4% ginsenosídeos. O aumento da captação de glicose dos tecidos e a diminuição da produção de produtos metabólicos anaeróbicos foram explicadas por mudanças relacionados com a captação de oxigénio nos tecidos com ginseng. (37)

- **Acção Antioxidante**

As evidências positivas relacionadas com a actividade antioxidante do ginseng apontam-no como um potencial agente terapêutico suplementar em situações de fadiga, sobretudo crónica, de envelhecimento, na prevenção de neoplasias, na profilaxia de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, entre outras. (9)

Apesar dos estudos realizados demonstrarem os efeitos antioxidantes do ginseng, os mecanismos subjacentes não são ainda bem conhecidos e serão necessários estudos complementares para certificar estes efeitos.

Outras ações desta planta que têm sido estudadas, estão referidas numa tabela em Anexo II. (27)

## **7.2. Contra-indicações, dosagem, interações e acção toxicológica**

*Panax ginseng* está associado a baixa toxicidade. (41) Os efeitos secundários do ginseng, relativamente raros, ocorrem somente quando a dosagem é elevada e/ou o uso prolongado, produzindo o que tem sido citado na literatura como “síndrome de abuso de ginseng”. (39,41) Os efeitos observados são geralmente leves e reversíveis e apresentam-se como náuseas, diarreia, insónias, nervosismo, dor de cabeça, hipertensão, hipotensão, erupção cutânea, ginecomastia, dor no peito, hemorragia no período da menopausa e hipertensão. (36,39)

O tratamento com ginseng deve ser limitado a um máximo de 3 meses, com a possibilidade de se retomar após uma paragem durante pelo menos 2 semanas. A dose não deve exceder 2g de raiz por dia, contendo no mínimo 1,5% de ginsenósidos, calculados como ginsenósidos Rg1. (36,37,42)

O ginseng pode interagir com antidepressivos inibidores da monoamino oxidase, anticoagulantes orais, anti-hipertensivos, e contraceptivos à base de estrogénios. (43) A Comissão E e a OMS não relatam nenhuma contra-indicação para o ginseng. Recomenda-se cautela durante a gravidez e lactação devido à falta de estudos clínicos controlados em humanos, apesar do seu consumo nos países Asiáticos ser comum durante estas fases. (41,44)

- ***Rhodiola rosea* L.**

*R. rosea* tem uma longa história de uso como planta medicinal em vários sistemas tradicionais para o tratamento da depressão e da ansiedade. (45) Além de possuir propriedades estimulantes e prevenir o stress, relata-se que foi utilizado como um “tónico cerebral”, para o tratamento de cefaleias e do pulmão, para eliminar a fadiga e melhorar a capacidade de trabalho. (25,45)

De acordo com algumas fontes, *Rhodiola rosea* foi usada pelos Vikings como um medicamento, e pela sua ação de fortalecimento no trabalho árduo. (33) Mais recentemente, *R. rosea* tem recebido a atenção da comunidade científica pela sua potencial capacidade terapêutica como um adaptogénico. (31)

*Rhodiola rosea* é uma das plantas adaptogénicas mais populares utilizada na Rússia, e foi publicada extensivamente. Foi recomendada pela primeira vez em 1969 pelo Comité Farmacológico do Ministério da Saúde da URSS, na utilização como um estimulante contra

o cansaço por indivíduos que sofriam estados de astenia e por pessoas saudáveis que mostraram astenia durante os períodos de elevado esforço mental ou depois de trabalho físico intensivo. (33)

Estudos sugerem que o aumento da resistência não específica ao *stress*, pela planta, pode ser devida a uma acção serotoninérgica, um aumento das beta-endorfinas e do péptido opióide a nível moderado, cujo excesso pode danificar o cérebro e o coração. Foi observado que *R. rosea*, age sobre o sistema neuroendócrino semelhante a outros adaptogénicos e tem fortes propriedades antioxidantes, onde a toxicidade dos fármacos é diminuída. (22) *Rhodiola* também oferece alguns benefícios cardio-protetores não associados a outros adaptógenos. (33)

Além da *R. Rosea*, mais de 200 espécies diferentes de *Rhodiola* foram identificadas, e, pelo menos, 20 são usadas em sistemas de medicina tradicional na Ásia. (25,46,47)

Os resultados de centenas de estudos farmacológicos da *Rhodiola rosea* são analisados em diversos artigos e livros de revisão e estão resumidos a seguir:

- Efeitos adaptogénico e proteção contra o *stress*; efeito cardioprotetor; efeito antioxidante; efeito estimulante do SNC, incluindo efeitos sobre as funções cognitivas, como atenção, memória e aprendizagem; efeito anti-fadiga; efeito antidepressivo e ansiolítico; efeito normalizador endócrino; e também efeitos anti-inflamatórios, anti-arrítmicos, antimutagénicos e antitumorais.

Várias destas actividades mais específicas são muitas vezes consideradas como parte do perfil global da actividade adaptogénica de *R. Rosea*. (33,46)

### **7.3. Estudos Farmacológicos e Clínicos com *Rhodiola rosea***

Foi realizada intensa investigação sobre as propriedades farmacológicas e clínicas de *R. rosea*, apesar de grande parte deste trabalho ter sido publicado na literatura científica russa, tendo-se tornado de difícil acesso durante muito tempo.

- **Ação na capacidade mental**

Vários ensaios clínicos investigaram os efeitos de preparações contendo um extrato seco do rizoma de *R. rosea* (SHR-5) sobre a fadiga induzida pelo *stress* e sobre a capacidade de trabalho mental. Com o extrato seco SHR-5, preparado com etanol-água, nas doses diárias de 288-680mg, foi observada a sua ação para melhorar o humor, performance, atenção e alívio da fadiga cognitiva em condições relacionadas com o *stress*.



O efeito de uma dose única é alcançado em 1-2 horas após a administração do extracto. (33)

Outros publicações mais recentes de ensaios clínicos envolvendo o extrato SHR-5 de *Rhodiola rosea*, estudos randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo, confirmaram os resultados obtidos nos vários estudos pré-clínicos e clínicos de adaptogénicos em animais e seres humanos que haviam sido realizadas na ex-URSS. Assim, num de grupos paralelos, 40 homens saudáveis, estudantes de medicina da Índia tomaram comprimidos contendo 50mg de extrato seco de *R. rosea*, por via oral, duas vezes ao dia, com placebo, durante 20 dias durante um período de exame. No final do estudo, melhoras estatisticamente significativas na auto-avaliação da fadiga mental, auto-avaliação do bem-estar geral e, num dos testes psicomotores (precisão de movimento em relação à velocidade de um teste do labirinto) foram relatados para o grupo tratado, em comparação com o grupo placebo. Foi indicado num relatório do estudo, que os alunos que receberam o extrato de *R. Rosea*, obtiveram a nota média mais alta nos exames do que os que receberam placebo. (46)

Outro estudo mostra que, a administração do extrato nativo SHR-5, numa dose de 576 mg de *R. Rosea* por dia ao longo de um período de 4 semanas, exibiu actividade anti-fadiga e aumentou a atenção e a capacidade de concentração em indivíduos com esgotamento físico, mental e emocional. (6)

Existe um estudo com evidência directa de que extratos das raízes da *Rhodiola rosea* têm uma influência sobre os níveis de serotonina e noradrenalina nas terminações nervosas inibindo as MOA A e B (48), favorecendo a sua aplicação sobre a depressão.

#### • **Capacidade física**

Apesar da sua história e popularidade, estudos contemporâneos têm mostrado resultados controversos em relação à capacidade da *Rhodiola rosea* em aumentar o desempenho físico. Segundo Walker and Robergs (2006) as circunstâncias específicas das investigações, como dose, população e tipo de exercício, são ambíguas, embora tendam a mostrar maior influência da *R. rosea* na resistência aos exercícios físicos do que na força física. Os meios pelos quais a planta exerceria seu efeito ergogénico permanecem ambíguos, da mesma forma. Os mecanismos mais plausíveis baseiam-se no aumento da função mitocondrial e/ou na atenuação dos radicais livres. (49)

Um estudo clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e de

grupos paralelos avaliou duas doses únicas de um extrato padronizado de *R. rosea* (180mg por cápsula) em 161 cadetes sob fadiga e stress. O primeiro grupo tomou uma cápsula (180mg) e o segundo, duas cápsulas (360mg). Ambos foram comparados com um grupo que não recebeu qualquer tipo de tratamento (controlo). Os resultados mostraram que as duas doses do extrato produziram um efeito antifadiga (estimulante) estatisticamente significativo juntamente com resultados significativos na pressão de pulso, quando comparados com o placebo. (15)

Num estudo duplamente cego, randomizado e controlado por placebo dos efeitos da ingestão aguda e durante 4 semanas, de um extrato padronizado de *R. rosea* sobre a capacidade física, força muscular, velocidade de movimento dos membros, tempo de reação e atenção em voluntários jovens, foi demonstrado que o tratamento melhorou o desempenho em exercícios de resistência. Em comparação com o grupo placebo, a ingestão aguda do extrato de *R. Rosea*, aumentou o tempo de exaustão ligeiramente, mas significativamente, no entanto, a ingestão diária do extrato durante 4 semanas, não produziu nenhuma diferença significativa em comparação com o tratamento com placebo. No entanto, estes resultados contrastam com vários outros estudos onde os efeitos significativos sobre o desempenho físico e mental após a administração repetida de extrato de *R. rosea* foram observados. (15)

#### **7.4. Contra-indicações, dosagem, interações e acção toxicológica**

Há uma falta de informação confiável, acessível, relativas à segurança e toxicidade das preparações de *R. rosea*. Os dados de ensaios clínicos de *R. rosea* são extremamente limitados, e não há vigilância pós-comercialização. (46)

No geral, *R. rosea* tem muito poucos efeitos colaterais. Alguns indivíduos, particularmente aqueles que tendem a ser ansiosos, podem sentir efeitos colaterais mínimos como irritabilidade, insónia, agitação. Se isto ocorrer, então pode ser necessária uma dose mais pequena com aumentos muito graduais. É contra-indicada em estados excitados, e não deve ser utilizado em indivíduos com a doença bipolar. A planta não parece interagir com outros medicamentos, embora possa ter efeitos aditivos, juntamente com outros estimulantes. É melhor absorvida quando tomado com o estômago vazio, 30 minutos antes do pequeno almoço e almoço. (25)

Devido à falta de dados de segurança, a utilização de extractos *R.rosea* em dosagens mais elevadas do que os recomendados (dose única: 144-200mg e dose diária: 144-400 mg) e/ou durante períodos mais longos deve ser evitada. Devido à falta de informação sobre a utilização de *R. rosea* durante a gravidez e lactação, a sua utilização deve ser evitada durante esses períodos. (46,47)

É interessante notar que, junto com a característica comum associada a todas as plantas adaptogénicas, ou seja, a indução de um estado de resistência não-específica do stress, estes produtos apresentam vários efeitos específicos sob diferentes condições. Por exemplo, parece que os efeitos mais importantes do extracto de *R. rosea* visam a melhoria do desempenho mental, memória e aprendizagem. (15)

## **8. PAPEL DO FARMACÊUTICO**

Infelizmente, a maior parte dos produtos à base de plantas que são utilizados atualmente por automedicação ou por prescrição médica não têm a sua segurança bem conhecida. Por outro lado, a utilização inadequada de um produto, mesmo de baixa toxicidade, pode induzir problemas graves desde que existam outros fatores de risco tais como contra-indicações ou uso concomitante de outros medicamentos, (50) e como já foi referido, estas duas plantas abordadas apresentam contra-indicações e efeitos adversos e, no entanto, podem ser vendidas em locais onde não estão presentes profissionais de saúde suficientemente informados.

Na maioria dos casos, as plantas de carácter adaptogénico chegam ao mercado na forma de suplementos alimentares e não de medicamentos. Sofrem, à partida, menos carga de ensaios clínicos e apresentam no seu universo uma significativa falta de fiscalização e harmonização dos produtos derivados de plantas e dos seus processos. Em Portugal, existe comercializada uma grande variedade de produtos à base de plantas, que não são abrangidos pela legislação aplicável aos medicamentos à base de plantas através da intervenção do INFARMED, não estando, portanto, garantida a sua qualidade, segurança e eficácia terapêutica apesar de continuarem a possuir reacções adversas ou interacções com medicamentos. (51)

É importante levar em conta que os produtos de saúde à base de plantas são em

muitos casos misturas complexas de várias plantas das quais se conhece pouco sobre a toxicidade e particularmente sobre o perfil de reações adversas, além da dificuldade de distinguir reações adversas de eventos relacionados à qualidade do produto fitoterápico, adulteração, contaminação, preparação incorreta ou armazenamento inadequado e/ou uso irracional. Além disso, a toxicidade de medicamentos preparados com plantas pode parecer trivial, quando comparada com os tratamentos convencionais, entretanto é um problema sério de saúde pública. As plantas medicinais podem desencadear reações adversas pelos seus próprios constituintes, devido a interações com outros medicamentos ou alimentos, ou ainda relacionados a características do paciente (idade, sexo, condições fisiológicas, características genéticas, entre outros). Erros de diagnóstico, identificação incorreta de espécies de plantas e uso diferente da forma tradicional podem ser perigosos, levando a superdose, inefetividade terapêutica e reações adversas. Além disso, o uso desses produtos pode comprometer a eficácia de tratamentos convencionais, por reduzir ou potencializar o seu efeito. E neste contexto, o farmacêutico é uma importante linha para detecção de interações, quer estas sejam farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. (52)

Pelas mesmas razões, as regras básicas de recomendação incluem nunca tomar uma dose superior à recomendada no rótulo, ter precauções especiais se estiver grávida ou a amamentar, consultar sempre o médico, e no caso de não ser sujeito a receita médica, o farmacêutico. Para intervenção competente, o profissional de saúde deve apoiar-se na evidência científica do uso tradicional das plantas medicinais, estudos de relação entre a estrutura e a actividade e avaliações de dose-resposta, bem como, no caso de suplementos, ter em conta os critérios de segurança e de dose diária recomendada, informação que deve estar associada à embalagem do produto de forma compreensível. (53)

Os suplementos podem confundir-se, aparentemente, com medicamentos, ao poderem ser vendidos sob a forma de comprimidos, cápsulas, extractos ou sob a forma de plantas frescas. Por essa razão, acompanhar a sua regulamentação em curso é muito importante, visto que alguns podem mesmo causar problemas de saúde, sendo ineficazes para usos divulgados ou por poderem ser fonte de interações com medicamentos que estejam a ser tomados simultaneamente. Não admira, assim, que haja preocupações regulamentares nesta área, tanto mais que as oportunidades de mercado exigem que sejam monitorizados e garantidos os critérios fundamentais para a circulação de produtos com qualidade, segurança e eficácia. (53)

## **8.1. Farmacovigilância**

Um dos objetivos principais da farmacovigilância é a detecção precoce dos efeitos indesejáveis desconhecidos dos medicamentos e contribuir para a redução dos riscos relativos a utilização dos mesmos através do acompanhamento sistemático da ocorrência de reações adversas a medicamentos numa população.

É necessária a divulgação do programa de farmacovigilância de produtos à base de plantas entre os profissionais de saúde. Uma maior participação destes profissionais permitiria caminhar para um uso mais racional destes produtos de saúde, através do conhecimento acerca da eficácia, efetividade e segurança adequadamente documentado, objetivando o uso racional destes. (50)

No que se refere, em especial, à avaliação de segurança de plantas e preparações de plantas utilizadas como ingredientes em suplementos alimentares, esteve em consulta pública, desde 19 de Dezembro de 2007 até 15 de Fevereiro de 2008, uma proposta da EFSA para discussão de riscos de toxicidade. Foi elaborada uma lista de plantas referidas por conterem substâncias tóxicas, aditivas, psicotrópicas ou outras que possam ser consideradas de preocupação. O objectivo deste trabalho consistiu em alertar para possíveis efeitos tóxicos ou de preocupação para a saúde humana de plantas, partes de plantas ou compostos nelas presentes, com base em evidências científicas. (53)

Pese embora o facto de o conhecimento sobre os produtos à base de plantas ser cada vez mais alargado, e de estar a evoluir, existe ainda uma falha na informação devidamente documentada no que concerne à toxicidade crónica e aguda, reacções adversas e potencial tóxico. Assim sendo, é de extrema importância a elaboração de estudos multidisciplinares que deste modo permitam uma maior e melhor compreensão da sua toxicidade e dos seus efeitos secundários. No entanto, é de salientar que é mais comum ocorrerem efeitos tóxicos por sobredosagem, do que efeitos por utilização correcta. (54)

## **9. CONCLUSÃO**

Parece que todas as plantas adaptogénicas que exibem efeito estimulante com uma única dose (como é o caso da *Rhodiola rosea*) contêm quantidades relativamente elevadas de compostos fenólicos estruturalmente relacionados com as catecolaminas, que

presumivelmente têm um papel importante no sistema simpato-adrenal e no sistema nervoso central. Em contraste, plantas como o *Panax ginseng*, que contêm grandes quantidades de triterpenos tetracíclicos estruturalmente similares aos corticosteróides, revelam seus efeitos protetores contra o *stress* e de adaptação aos agentes causadores de *stress* depois de repetidas administrações por um período de uma a quatro semanas. (15)

A evidência disponível sugere que *R. rosea* pode ser um substituto adequado em situações que outros adaptogénicos possam ser ponderados. Ao contrário do ginseng coreano, que exerce a sua atividade adaptogénica principalmente ao nível da função HPA, a *Rhodiola rosea* parece exercer os seus efeitos adaptogénicos, agindo central e periféricamente na síntese de monoaminas e opióides, no transporte e na atividade receptora. Se este for de facto o caso em seres humanos, *R.rosea* sugere potencial para utilidade terapêutica em condições que não respondem particularmente à administração de produtos de ginseng. Com base nos dados experimentais disponíveis, *R. rosea* parece oferecer uma vantagem sobre os outros adaptogénicos numa situação de *stress* agudo. Uma única dose de *R. rosea* antes de *stress* agudo produz resultados favoráveis e evita interrupções induzidas pelo *stress* na função e desempenho. Como já foi dito, o *stress* agudo tende a impactar inicialmente nos níveis de monoaminas e endorfinas, enquanto o *stress* crónico coloca maiores exigências sobre o eixo HPA. Enquanto que isto é apenas uma generalização e não há concordâncias óbvias na resposta ao *stress*, a *Rhodiola* parece exercer um efeito pronunciado sobre a resposta ao *stress* agudo e uma vez que muitas situações de *stress* são agudos na natureza, e, por vezes, inesperado, um adaptogénico pode ser tomado nessas circunstâncias, em vez de exigir a suplementação avançada crónica.

A sua capacidade proposta ao dano moderado induzido pelo *stress* e disfunção no tecido cardiovascular, podem fazer da *Rhodiola*, o adaptogénico de escolha entre os indivíduos de maior risco de doença cardiovascular. Pode-se concluir a partir da revisão de evidências apresentadas, que o efeito adaptogénico de *Rhodiola rosea*, aumenta a atenção e resistência em situações de diminuição de desempenho causada pela fadiga e sensação de fraqueza, e reduz deficiências induzidas pelo *stress* e doenças relacionadas com a função do sistema imunitário e neuro-endócrino. Enquanto que *Rhodiola rosea* parece ser uma promissora planta medicinal, é necessária investigação adicional antes de quaisquer conclusões no que se refere à sua utilidade terapêutica, pois contrariamente ao *Panax ginseng*, já intensamente estudado e com actividade adaptogénica bem estabelecida, e intensamente comercializado a *Rhodiola* foi

intensamente estudada na Rússia, mas os seus estudos não estão todos acessíveis e parece fornecer vantagens sobre todas as plantas usadas com esta ação.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VINOD, S.P., SHIVAKUMA, H. - **A current status of adaptogens: natural remedy to stress.** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012; 2(1) S208. [Acedido a 20 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.apjtc.com/zz/2012s1/95.pdf>
2. COELHO J., - **Fitoterápicos: uma visão geral na sociedade Portuguesa.** Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, 2010. [Acedido a 20 de Janeiro de 2013]. Disponível em: [http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1928/1/MONO\\_9764.pdf](http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1928/1/MONO_9764.pdf)
3. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G., WAGNER, H. - **Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of actions.** *Phytomedicine* 6, (1999b). 287-300.
4. MENDES, Fúlvio Rieli - **Tonic, fortifier and aphrodisiac: adaptogens in the Brazilian folk medicine.** Sociedade Brasileira de Farmacognosia, 2011. Acedido a 23/3/2013; Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v21n4/aop10011.pdf>
5. Association for the Advancement of Restorative Medicine - **Adaptogenic Herbs;** [Acedido a 21 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://restorativemedicine.org/books/fundamentals-of-naturopathic-endocrinology/professionals/adrenal-metabolism-disorders/adaptogenic-herbs/>
6. PANOSSIAN, A. and WIKMAN, G. - **Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity,** Pharmaceuticals, 2010, 3, 188-224. [Acedido a 18 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1424-8247/3/1/188>
7. GREGORY S. Kelly, ND - **Nutritional and Botanical Interventions to Assist with the Adaptation to Stress,** Alternative Medicine Review, 1999,

- Volume 4, Number 4. [Acedido a 20 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468649>
8. MENDES, F. R. - **Plantas adaptogenas**. Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica, 2006
  9. FERNANDES, A. - **Ginseng (Panax ginseng): Mito ou Verdade Científica?**, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011. [Acedido a 22 de Janeiro de 2013]. Disponível em: [http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2440/1/TM\\_18468.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2440/1/TM_18468.pdf)
  10. WINSTON, D. and MAIMES, S. - **Adaptogens – herbs for Strenght, Stamina and Stress Relief**, Healing Arts Press, Vermont. [Acedido a 5 de Fevereiro de 2013]. Disponível em: [http://www.academia.edu/1439359/Adaptogens\\_Herbs\\_for\\_strength\\_stamina\\_and\\_stress\\_relief](http://www.academia.edu/1439359/Adaptogens_Herbs_for_strength_stamina_and_stress_relief)
  11. HOBBS, C. - **Drugs with Adaptogenic Effects for strengthening the powers of resistance**. [Acedido a 5 de Fevereiro de 2013]. Disponível em: [www.healthy.net/scr/article.aspx?Id=962](http://www.healthy.net/scr/article.aspx?Id=962)
  12. SEELY, D. and RANA, S. - **Adaptogenic Potential of a Polyherbal Natural Health Product: Report on a Longitudinal Clinical Trial**. eCAM, 2007, 4 (3): 375-380. [Acedido a 12 de Janeiro de 2013]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978233/>
  13. EMA; **Call for scientific data for use in HPMC assessment work on Panax ginseng Meyer, radix**; Abril 2011; [Acedido a 21 de Janeiro de 2013]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003647.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003647.pdf)
  14. AAVV, - **Adaptogens: Nature's Stress Relievers, Advances in orthomolecular research**, Volume 3, Issue 8. [Acedido a 21 de Março de 2013]. Disponível em: <http://www.aor.ca/wp-content/uploads/2012/10/Advances-Vol3-8-Stress1.pdf>
  15. PANOSSIAN, A. and WAGNER H. - **Stimulating Effect of Adaptogens: An Overview with Particular Reference to their Efficacy following Single Dose Administration**. Phytother. Res. 19, 819–838, 2005. [Acedido a



- 12 de Fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://atkinsginseng.com/Articles/Adaptogens.pdf>
16. PANOSSIAN, A. - **Adaptogens-Tonic Herbs for Fatigue and Stress**, Natural Pharmacy, 2003, 7(4): 1, 19-20. [Acedido a 12 de Fevereiro de 2013]. Disponível em: [http://www.proactivebio.com/\\_pdf/Adaptogens%20Article.pdf](http://www.proactivebio.com/_pdf/Adaptogens%20Article.pdf)
17. PETKOV, V. - **Effect of Ginseng on the brain biogenic monoamines and 3'5'-AMP system. Experiments on rats**. *Arzneim-Forsch*, 1978, 28, 338-339.
18. BOMBARDELLI, E., CRISTONI, A., LIETTI, A.- **The effect of acute and chronic ginseng saponins treatment on adrenals function: Biochemical and pharmacological aspects**. In: Proceedings of 3rd International Ginseng Symposium, 1980, Korea Ginseng Research Inst., Seoul, Korea, pp. 9-16.
19. SAMIRA, H. et al. Effect of the standardized ginseng extract G115 on the metabolism and electrical activity of the rabbit's brain, 1985, *J. Int. Med. Res.*, 13, 342-348.
20. GUPTA V et al. - **Anti-stress and adaptogenic activity of L-arginine supplementation**. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2005, 2:93-7. [Acedido a 20 de Janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1062147/>
21. WALLACE ND, E. - **Adaptogenic Herbs: Nature's Solution To Stress**. *Nutrition Science News*, 1998. [Acedido a 13 de Março de 2013]. Disponível em: [http://www.chiro.org/nutrition/FULL/Adaptogenic\\_Herbs.shtml](http://www.chiro.org/nutrition/FULL/Adaptogenic_Herbs.shtml)
22. **Stress**. Review of Literature. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível em: [http://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/9354/6/06\\_chapter%202.pdf](http://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/9354/6/06_chapter%202.pdf)
23. PROVINO, R. - **The role of adaptogens in stress management**, *Australian Journal of Medical Herbalism*, 2010, 22(2). [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível em: <http://li123-4.members.linode.com/files/The%20role%20of%20adaptogens%20in%20stress%20management.pdf>
24. ANDRADE, A.S.B.C. - **Ensaio farmacológico clínico com extrato das raízes do *Panax ginseng* C. A. Meyer no tratamento da fibromialgia**, Universidade Federal da Paraíba, 2009. [Acedido a 13 de Março

- de 2013]. Disponível em:  
[http://bdtb.biblioteca.ufpb.br/tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=395](http://bdtb.biblioteca.ufpb.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=395)
25. KHANUM, F., SINGH, B. A., and SINGH, B. - ***Rhodiola rosea: A Versatile Adaptogen.*** Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, Vol. 4, 2005. [Acedido a 15 de Março de 2013]. Disponível em:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.15414337.2005.tb00073.x/abstract>
26. GREGORY S. Kelly, ND - **A Possible Plant Adaptogen**, Alternative Medicine Review, Volume 6, Number 3, 2001. [Acedido a 21 de Março de 2013]. Disponível em: <http://www.altmedrev.com/publications/6/3/293.pdf>
27. RADAD, K. et all. - **Use of Ginseng in Medicine With Emphasis on Neurodegenerative disorders.** Journal of Pharmacological Sciences, 100, 175-186, 2006. [Acedido a 21 de Março de 2013]. Disponível em:  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/100/3/100\\_3\\_175/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/100/3/100_3_175/_pdf)
28. YUE, P.Y.K. et all. - **Pharmacogenomics and the Yin/Yang actions of ginseng: anti-tumor, angiomodulating and steroid-like activities of ginsenosides.** Chinese Medicine, 2007, 2:6. [Acedido a 23 de Março de 2013]. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1876803/pdf/1749-8546-2-6.pdf>
29. BRAZ, A.S.; DINIZ, M.F.F.M; and ALMEIDA, R.N. - **Recent advances in the use of Panax ginseng as na analgesic: a systematic review.** Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, v. 8, n. 3, p. 188-194, 2009. [Acedido a 28 de Março de 2013]. Disponível em:  
<http://www.redalyc.org/pdf/856/85611774003.pdf>
30. CHONG, S.K. and OBERHOLZER, V.G. - **Ginsengs there a use in clinical medicine?** *Postgrad Med J* 64(757):841846, 1988. [Acedido a 28 de Março de 2013]. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2429334/pdf/postmedj001740078a.pdf>
31. ISHAQUE, S., et all. - ***Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review**, BMC Complementary & Alternative Medicine, 2012. [Acedido a 28 de Março de 2013]. Disponível em:  
<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/70>

32. TASHEVA K. and KOSTURKOVA G. - **The Role of Biotechnology for Conservation and Biologically Active Substances Production of *Rhodiola rosea*: Endangered Medicinal Species**, The Scientific World Journal, 2012. [Acedido a 28 de Março de 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361218/>
33. PANOSSIAN, A, WIKMAN, G, SARRIS, J. - **Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy**, Phytomedicine 17, 2010, 481–493. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: <http://intraspec.ca/Panossian2010.pdf>
34. PANOSSIAN, A. and WIKMAN, G. - **Effects of Adaptogens on the Central Nervous System**. Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica, Vol. 3, número 1, 2005. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://www.scicompdf.se/adaptogener/panossian\\_1.pdf](http://www.scicompdf.se/adaptogener/panossian_1.pdf)
35. FITOSCIENCE, Consultoria Ltda. - **Ginseng**. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://www.fitoscience.com.br/administracao/upload/20100709\\_123433.pdf](http://www.fitoscience.com.br/administracao/upload/20100709_123433.pdf)
36. ALLAIS, D. - **Le ginseng**, Actualités pharmaceutiques, n° 485, 2009. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: <http://www.enzysante.be/resources/ginseng-etude.pdf>
37. KITTS, DD and HU, C. - **Efficacy and safety of ginseng**. Public Health Nutrition: 3(4A), 473-485, 2000. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN3\\_4a%2FSI368980000000550a.pdf&code=9c6f9ac769741db828e851f47f408cbf](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN3_4a%2FSI368980000000550a.pdf&code=9c6f9ac769741db828e851f47f408cbf)
38. LÓPEZ, M.V.N. et all. - **Ginseng**. Revista de Fitoterapia, Vol. 2, No. 2, 2002. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF2\\_2\\_GINSENG.pdf](http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF2_2_GINSENG.pdf)
39. LAKSHMI T, ROY, A., GEETHA R. V, **Panax ginseng - A universal panacea in the herbal medicine with diverse pharmacological spectrum – a review**. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol. 4, Suppl 1, 2011. [Acedido a 3 de Abril de 2013]. Disponível em: <http://www.ajpcr.com/Vol4Suppl1/496.pdf>
40. SUNRAM-LEA, S.I. et all. - **The effect of acute administration of 400mg of Panax ginseng on cognitive performance and mood in healthy**

- young volunteers.** Current Topics in Nutraceutical Research Vol. 3, No. 1, pp. 65-74, 2005. [Acedido a 11 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://ctnr.newcenturyhealthpublishers.com/about/pdf/issue\\_3\\_1\\_65-74.pdf](http://ctnr.newcenturyhealthpublishers.com/about/pdf/issue_3_1_65-74.pdf)
41. **Panax ginseng.** Alternative Medicine Review. Vol. 14, No. 2, 2009. [Acedido a 11 de Abril de 2013]. Disponível em: <http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/14/2/172.pdf>
42. **Ginseng root (Ginseng radix).** List of German Commission E Monographs (Phytotherapy), 1991. [Acedido a 13 de Abril de 2013]. Disponível em: <http://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0184.htm>
43. ALEXANDRE, R.F., BAGATINI, F. SIMÕES, C.M.O. - **Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng.** Revista Brasileira de Farmacognosia. Vol. 18, No. 1, 2008. [Acedido a 13 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2008000100021&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2008000100021&script=sci_arttext)
44. SEELY, D. et all - **Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation.** Can J Clin Pharmacol Vol 15 (1), Winter 2008:e87-e94. [Acedido a 14 de Abril de 2013]. Disponível em: [www.jptcp.com/cjcp07034reviewf\\_e87-e94-r101696+&cd=2&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt](http://www.jptcp.com/cjcp07034reviewf_e87-e94-r101696+&cd=2&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt)
45. SALEEBY, J.P., - **Wonder Herbs: A Guide to Three Adaptogens**, Xlibris Corporation. Acedido a 14 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://books.google.pt/books?id=nqSRd5or9tkC&printsec=frontcover&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](http://books.google.pt/books?id=nqSRd5or9tkC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
46. **Herbal medicines**, 3rd ed., Pharmaceutical Press, 2007. [Acedido a 14 de Abril de 2013]. Disponível em: <http://www.dandybooksellers.com/acatalog/9780853696230.pdf>
47. **Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix**, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA, 2012. [Acedido a 14 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2012/05/WC500127863.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/05/WC500127863.pdf)
48. DIERMEN, D., et all. - **Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots.** Journal of Ethnopharmacology, 122, 2009, 397–401. [Acedido a 14 de

- Abril de 2013]. Disponível em:  
[http://www.nutraxin.com.tr/pdf/RhodiolaRosea/Rhodiola\\_04.pdf](http://www.nutraxin.com.tr/pdf/RhodiolaRosea/Rhodiola_04.pdf)
49. WALKER, T.B and ROBERGS, R.A. - **Does Rhodiola Rosea Possess Ergogenic Properties?** Int J Sport Nutr E Metab, 16: 305-315, 2006. .  
[Acedido a 18 de Abril de 2013]. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16948486>
50. SILVEIRA, P.F., BANDEIRA, M.A.M. and ARRAIS, P.S.D. - **Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e tototéricos: uma realidade.** Revista Brasileira de Farmacognosia. 18(4): 618-626, 2008. [Acedido a 27 de Abril de 2013]. Disponível em:  
<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v18n4/v18n4a21.pdf>
51. SERGEIRA, V.J. - **Controlo de Qualidade de Suplementos Alimentares Derivados de Plantas**, Universidade Nova de Lisboa, 2009. [Acedido a 27 de Abril de 2013]. Disponível em:  
[http://run.unl.pt/bitstream/10362/2453/1/Sergeira\\_2009.pdf](http://run.unl.pt/bitstream/10362/2453/1/Sergeira_2009.pdf)
52. BALBINO, E.E. and DIAS, M.F. - **Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.** Revista Brasileira de Farmacognosia, Vol. 20, No. 6, Curitiba, 2010. [Acedido a 27 de Abril de 2013]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000600027&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000600027&script=sci_arttext)
53. COSTA, M., et all. - **Os suplementos alimentares e a saúde. Papel do farmacêutico na utilização de plantas.** Revista de Fitoterapia 10(2): 127-144. [Acedido a 28 de Maio de 2013]. Disponível em:  
[http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF10-2\\_Resum\\_Suplementos-alimentares.pdf](http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF10-2_Resum_Suplementos-alimentares.pdf)
54. Committee on herbal medicinal products, **Reflection paper on the adaptogenic concept**, European Medicines Agency, London, 2008. [Acedido a 24 de Junho de 2013]. Disponível em:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003647.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003647.pdf)

# **ANEXOS**

## ANEXO I – Plantas descritas na literatura como adaptogénicas

Plant	Family	Author(s)/year
<i>Acanthopanax sessiliflorum</i> Rupr. et Maxim.	Araliaceae	Brekhman and Dardimov, 1969
<i>Albizia julibrissin</i> Durazz.	Fabaceae	Kinjo et al., 1991
<i>Aralia elata</i> (Miq) Seem.	Araliaceae	Hernandez et al., 1988
<i>Aralia manshurica</i> Rupr. et Maxim	Araliaceae	Baranov, 1982
<i>Aralia schmidtii</i>	Araliaceae	Baranov, 1982
<i>Asparagus racemosus</i>	Liliaceae	Rege et al., 1999
<i>Atragene sibirica</i> L.	Ranunculaceae	Shilova et al., 2001
<i>Azadirachta indica</i> (Al, Neem)	Melaceae	Koner et al., 1997
<i>Bergenia crassifolia</i> (Fritsch)	Saxifragaceae	Suslov et al., 2002
<i>Bryonia alba</i> L.*	Cucurbitaceae	Panossian et al., 199
<i>Cicer arietinum</i> L.	Fabiaceae	Singh et al., 1983
<i>Codonopsis pilosula</i> (Franch.) Nannf.	Campanulaceae	Lin, 1991
<i>Cordyceps sinis</i> (Berk.)	Pyrenomycetales	—
<i>Echinopanax elatum</i> Nakai	Araliaceae	Baranov, 1982
<i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim.*	Araliaceae	Brekhman and Dardimov, 1969
<i>Embllica officinalis</i> ( <i>Phyllanthus emblica</i> L.)	Euphorbiaceae	Xia et al., 1997; Rege et al., 1999
<i>Eucommia ulmoides</i> Oliver	Eucommiaceae	Oshima et al., 1988
<i>Hoppea dichoroma</i> Willd.	Gentianaceae	Ghosal et al., 1985
<i>Ocimum sanctum</i> L.	Lamiaceae	Bhargava and Singh, 1981
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	Araliaceae	Brekhman and Dardimov, 1969
<i>Pfaffia paniculata</i> (Marius) Kuntze	Amarantaceae	De Oliveira, 1986
<i>Rhoponticum carthamoides</i> (Willd.) Ijlin	Asteraceae	Brekhman and Dardimov, 1969
<i>Rhodiola crenulaya</i> (Hook, f. et Thoms) H.Ohba	Crassulaceae	Wang and Wang, 1992
<i>Rhodiola rosea</i> L.*	Crassulaceae	Saratikov et al., 1968
<i>Scutellaria baicalensis</i> (Georgi).	Lamiaceae	Suslov et al., 2002
<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Bail.*	Magnoliaceae	Brekhman, 1980
<i>Sterculia plantanifolia</i> L.	Sterculiaceae	Brekhman, 1980
<i>Terminalia chebula</i>	Combretaceae	Rege et al., 1999
<i>Tinospora cordiflora</i> Miers	Menispermaceae	Parel et al., 1978; Rege et al., 1999
<i>Trichopus zeylanicus</i> Gaerten.	Trichopodaceae	Singh et al., 2001
<i>Withania somnifera</i> L.	Solanaceae	Singh et al., 1982

\*Well-established adaptogen.

Adaptado de : PANOSSIAN, A. – **Adaptogens -Tonic Herbs for Fatigue and Stress**, Natural Pharmacy, 2003, 7(4): 1, 19-20.

## ANEXO II – Efeitos do ginseng e suas possíveis ações nos diferentes sistemas do corpo

**Table 1.** Important ginseng effects and its possible actions on different body systems

Subject	Ginseng effect(s)	Possible action(s)
Whole body	- General tonic and adaptogen	- Resistance against adverse conditions (physical, chemical, and biological factors) - Restores body's homeostasis - Anti-aging effects
Central Nervous system	- Neuroprotection either in vivo or in vitro  - Glial cells  - Increasing cognitive performance (learning and memory)	- Potentiates nerve growth factor - Anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms - Reduces lipid peroxidation - Inhibits excitotoxicity and Ca <sup>2+</sup> over-influx into neurons - Maintains cellular ATP levels - Preserves structural integrity of neurons  - Prevents astroglial swelling - Inhibits microglial respiratory burst activity and NO production by activated microglia  - Modulates neurotransmission - Direct effect on hippocampal neurons
Cardiovascular system	- Antihypertensive  - Anti-atherosclerotic effect  - Acceleration of wound healing	- Relaxes vascular smooth muscle cells through NO and Ca <sup>2+</sup> mediated mechanisms - Inhibits production of endothelin which plays a role in blood vessel constriction  - Prevents platelet aggregation - Shows antagonistic action for platelet activity factor - Suppresses thrombin formation  - Promotes functional neovascularization through endothelial proliferation
Inflammation and allergy	- Anti-inflammatory and anti-allergic effects	- Inhibits cytokine production such as IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ - Abrogates cyclooxygenase-2 gene expression - Suppresses histamine and leukotrienes release from mast cells - Stabilizes inflammatory cells such as neutrophils and lymphocytes - Antifibroblastic activity
Immune system	- Immunostimulant	- Enhances interferon induction, phagocytosis, natural killer cells, and B and T cells
Carcinogenesis	- Anti-carcinogenic effect	- Suppresses malignant transformation - Inhibits proliferation of tumor cells - Inhibits tumor invasiveness, metastasis, and angiogenesis
Aphrodisiac effect	- Enhancement of male copulatory behavior	- Relaxes corpus cavernosum smooth muscles via NO mediated processes - Increases serum testosterone levels and reduces plasma levels of prolactin hormone - Direct effects on anterior pituitary and hypothalamic dopaminergic mechanisms
Hyperglycemia	- Antihyperglycemic activity	- Increases plasma insulin levels, number of insulin receptors and insulin sensitivity

Adaptado de: RADAD, K. et al. - **Use of Ginseng in Medicine With Emphasis on Neurodegenerative disorders.** Journal of Pharmacological Sciences, 100, 175-186, 2006.



### ANEXO III – Randomised and Non-Randomised Clinical Trials of Adaptogens in Mental Fatigue, Stress-Induced Fatigue, Fatigue Syndrome and Asthenia

Adaptogen (Active Principle)	Indication for Use and/or Pharmacological Activity	Number of Trials	Number of Subjects	Grade of Recommendation	
				EMA <sup>a</sup>	NSR <sup>b</sup>
<i>Rhodiola rosea</i>	Mental fatigue: Rhodiola can improve attention in cognitive function in fatigue after single and repeated administration.	3	257	A	A
	Fatigue syndrome: Rhodiola has anti-fatigue effect in physical, emotional, and mental exhaustion.	1	60	A	B
	Mild depression: Rhodiola has an anti-depressive effect	1	89	A	B
	Stimulating effect: Rhodiola can improve mental performance after single dose administration	3	419	B	B
(Rhodioloside)	Stimulating effect: Rhodioloside can improve mental performance after single dose administration	1	46	B	
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Fatigue syndrome: Eleutherococcus has anti-fatigue effect in moderate fatigue after two months of treatment	1	96	A	B
	Mental fatigue: Eleutherococcus reduces mental stress induced blood pressure and heart rate	1	45	A	B
	Single dose effect in mental fatigue	6	2191	B	B
	Tonic effect: Eleutherococcus can improve concentration and memory after repeated administration	3	729	B	B
<i>Schisandra chinensis</i>	Mental fatigue: Increases endurance and mental performance Single dose effect	7	1712	B	B
	Increases endurance and mental performance Repeated administration	1	665	B	B
	Asthenia: Reduces symptoms of asthenia: fatigue and weak-				
<i>R. rosea – E. senticosus – S. chinensis</i> (fixed combination)	Mental fatigue: Single dose effect.	3	125	B	B
	Repeated administration	2	120	A	B
<i>Panax ginseng</i>	Fatigue syndrome: Ginseng has anti-fatigue effect	1	232	A	B
	Alzheimer disease: Ginseng improves cognitive performance	2	158	A	B
	Quality of life: Ginseng can improve quality of life after repeated administration	2	715	A	C
	Mental fatigue: Ginseng can improve ability to perform mental arithmetic after repeated administration	3	159	A	C
	Ginseng cannot improve thinking or learning concentration after repeated administration	2	146	B	C
	Ginseng can improve thinking or learning after single dose administration	9	138	A	C

## **ANEXO IV – Randomised and Non-Randomised Clinical Trials of Adaptogens in Mental Fatigue, Stress-Induced Fatigue, Fatigue Syndrome and Asthenia**

a) Grade of recommendation based on the European Medicines Agency Assessment Scale [33]:

*Grade A. Evidence levels quality Ia, Ib* - Requires at least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good consistency addressing the specific recommendation;

*Grade B. Evidence levels IIa, IIb, III* - Requires availability of well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation;

*Grade C. Evidence level IV* - Requires evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities but indicates absence of directly applicable studies of good quality.

b) Grade of recommendation according to Natural Standards Evidence-Based Validated Grading Rationale:

*Grade A. Strong scientific evidence* - Statistically significant evidence derived from: (i) more than two properly conducted randomised controlled trials (RCT), or (ii) one properly conducted randomised controlled trial, and one properly conducted meta-analysis, or (iii) multiple RCTs with a clear majority of the properly conducted trials and with supporting evidence in basic science, animal studies or theory; *Grade B. Good scientific evidence* - Statistically significant evidence derived from: (i) one or two properly conducted randomised trials, or (ii) one or more properly conducted meta-analysis, or (iii) more than one cohort/case control/non-randomised trials and with supporting evidence in basic science, animal studies or theory;

*Grade C. Unclear or conflicting scientific evidence* - Evidence derived from: (i) one or more small RCT without adequate size, power, statistical significance, or quality design by objective criteria, or (ii) conflicting evidence from multiple RCTs without a clear majority of the properly conducted trials showing evidence of benefit or ineffectiveness, or (iii) more than one cohort/case control/non-randomised trial *and* without supporting evidence in basic science, animal studies or theory, *or* evidence of efficacy only from basic science, animal studies or theory.

Adaptado de: PANOSSIAN, A, WIKMAN G. - **Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity**, *Pharmaceuticals* (2010), 3, 188-224.