



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**MARIANA DE CASTRO FERREIRA NEVES**

***A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO (ADAPTOGÉNICOS) NA RESPOSTA  
HORMONAL ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE  
OUTRAS ÁREAS DA MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Doutor Alexandre Rebelo-Marques  
Professor Doutor Vítor Hugo da Costa Gomes Moreira Teixeira

Fevereiro 2020



# ***A influência da suplementação (adaptogénicos) na resposta hormonal associada ao exercício físico***

Artigo de Revisão

Mariana de Castro Ferreira Neves<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Trabalho final do 6º ano com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

**Área Científica:** Outras áreas da Medicina

**Orientador:** Doutor Alexandre Rebelo-Marques

**Co-orientador:** Professor Doutor Vítor Hugo da Costa Gomes Moreira Teixeira

<sup>1</sup>**Email:** mariana.castro.fneves@gmail.com

Fevereiro 2020 | Coimbra

# Índice

Abreviaturas .....	5
Resumo .....	6
Abstract .....	6
Introdução .....	7
Suplemento .....	8
Resposta Hormonal ao exercício físico .....	9
Adrenalina e Noradrenalina .....	10
Glucagon .....	11
Insulina .....	12
Cortisol .....	13
GH .....	14
Testosterona .....	16
Adaptogénicos .....	19
Material e Métodos .....	24
Pesquisa .....	24
Critérios de Seleção .....	25
Discussão .....	26
<i>Panax Ginseng</i> .....	26
<i>Rhodiola Rosea</i> .....	32
<i>Withania somnifera</i> .....	37
<i>Tribulus terrestris</i> .....	40
Conclusão .....	49
Lista de figuras .....	50
Lista de Tabelas .....	50
Agradecimentos .....	51
Referências .....	52

## **Abreviaturas**

5-HT – Serotonina

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica

ALT – Alanina aminotransaminase

AST – Aspartato aminotransaminase

CK – Creatina cinase

CT – Cortisol

DHEA – Desidroepiandrosterona

DHT – Di-hidrotestosterona

F – Feminino

FA – Fosfatase alcalina

FDA – Food and Drug Administration

FSH – Hormona folículo-estimulante

GH – Hormona do crescimento

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

IGF-1 – Fator de crescimento da insulina 1

IGFBP-3 – Proteína de ligação ao IGF-1-3

IL-6 – Interleucina-6

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LH – Hormona luteinizante

M – Masculino

SNC – Sistema nervoso central

SNSR – State of non-specific resistance

T – Testosterona

T/E – Testosterona / epitestosterona urinária

TG – Triglicerídeos

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

VO<sub>2</sub> – Volume de oxigénio máximo

WADA – Agência mundial anti-dopping

## **Resumo**

Esta revisão narrativa teve como objetivo avaliar o efeito de suplementos adaptogénicos na resposta hormonal ao exercício físico. De acordo com a procura ao nível de performance física, achou-se pertinente focar os seguintes suplementos, *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera*, *Tribulus terrestris* e *Panax ginseng*. Para uma visão completa, avaliou-se a resposta hormonal, fisiológica, durante a prática de exercício. Subsequentemente avaliaram-se estudos, que focassem os níveis hormonais na prática de exercícios, após a introdução dos suplementos supracitados. Concluiu-se que são necessários mais estudos para se poder afirmar, de acordo com a evidência, que a toma destes suplementos, tem um efeito ergogénico na resposta hormonal ao exercício físico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nutrição; *stress* oxidativo; suplementos; adaptogénicos; exercício físico.

## **Abstract**

The main objective of this revision is to evaluate the effect of adaptogenic supplements as a response to physical exercise. According to athletes' demand, it was thought adequate to focus on the following supplements; *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera*, *Tribulus terrestris* and *Panax ginseng*. For the purposes of having a complete study, it was evaluated both the hormonal and physiological response to these supplements during physical exercise. Thereafter, it was also revisited and analyzed studies that had a particular focus on hormonal levels during physical exercises after the intake of the already referred supplements. It was concluded that there aren't enough studies to confirm whether these supplements have or don't have an ergogenic effect in hormonal response to physical exercise.

**KEY-WORDS:** Nutrition; oxidative *stress*; supplements; adaptogen; physical exercise.

## Introdução

A prática de exercício físico regular associada a uma dieta equilibrada, tem inúmeros benefícios atualmente comprovados e é um importante fator na promoção de saúde, na medida que diminui a morbidade e a mortalidade.

Sabemos que o exercício físico de alta intensidade funciona como um fator agressor/*stressante*, e a resistência a este fator depende da adaptabilidade e dos limiares que determinam a tolerância inata de um organismo a um determinado nível de *stress*. No sentido de maximizar o rendimento e a recuperação, parece ser possível aumentar o limiar de tolerância ao *stress*.

Em 1947, foram descritas pela primeira vez plantas que contribuem para a proteção do corpo em condições de *stress* físico e psicológico, estas ativam os sistemas circulatório, nervoso e endócrino e, deste modo, conseguem reduzir o dano induzido pelo *stress* e promover a regeneração e reparação tecidual. Foram denominados suplementos adaptogénicos pelas suas propriedades de aumentar a resistência do organismo a vários tipos de situações adversas atuando benéficamente no equilíbrio fisiológico de vários sistemas.

Atualmente, a indústria farmacêutica anuncia diversos produtos, designados suplementos nutricionais e dietéticos, que não são considerados medicamentos. Por este motivo não é necessário que estes sejam controlados tão rigorosamente por ensaios clínicos, para testar a sua eficácia e qualidade.(1) No entanto, muitos destes suplementos contêm extratos de ervas, que têm na sua composição, químicos biologicamente ativos.

Até há relativamente pouco tempo, havia poucas pesquisas científicas sobre suplementos alimentares, no entanto, a prevalência do seu uso aumentou drasticamente nos últimos 20 anos pelo que se tornou crucial a existência de estudos.(2) Assim, é extremamente importante e necessário confirmar a utilidade recomendada, e possíveis efeitos colaterais desconhecidos ao usar suplementos, especialmente aqueles que contêm produtos químicos orgânicos biologicamente ativos, como é o caso de certos suplementos preparados à base de plantas.

Deste modo, é importante priorizar a nutrição em atletas, evitando que estes sejam influenciados pelo *marketing* gerado à volta de certos suplementos, na tentativa de otimizarem o seu rendimento.

Este trabalho tem como objetivo analisar de forma individual, de acordo com a evidência, determinados suplementos adaptogénicos e a sua influência na resposta hormonal associada ao exercício físico.

## Suplemento

Apesar de não existir uma definição consensual universal do termo “suplemento”, achou-se relevante iniciar pela definição do mesmo. Deste modo, para efeitos desta revisão um suplemento é: um alimento, um componente alimentar, nutriente ou composto não alimentar que é propositadamente ingerido adicionalmente à dieta habitual, com o objetivo de alcançar um benefício específico de saúde e/ou desempenho físico.(3)

A utilização e o *marketing* associados a suplementos alimentares cresceram nas últimas décadas, inúmeros produtos são anunciados com benefícios para a saúde, prevenção de doenças e melhoria no desempenho mental ou físico. Os fatores que parecem ter contribuído para este aumento do uso de suplementos alimentares são: uma geração mais preocupada com o bem-estar, boa forma física e qualidade de vida; a rejeição dos chamados “produtos químicos” associados aos medicamentos, com clara preferência pelas substâncias ditas “naturais”.(4) O crescente uso de suplementos alimentares levanta preocupações de saúde pública sobre sua eficácia e segurança, a curto e longo prazo.(4) A monitorização e avaliação destes suplementos constituem um desafio, na medida em que muitos deles contêm múltiplos ingredientes ou são usados de forma intermitente em doses difíceis de medir.(4)

Atualmente, suplementos alimentares à base de plantas são usados tanto por atletas como não atletas, no sentido de melhorar o desempenho, resistência e força. Contudo, a utilização destes suplementos, é maior nos atletas do que na população em geral, variando de 17%-61%.(5) Um grande problema é que muitos destes suplementos, não se mostraram seguros e eficazes sob os critérios atuais da FDA (*Food and Drug Administration*), e ainda, outros foram excluídos deste requisito por serem uma fonte de produção de drogas.(6)

## Resposta Hormonal ao exercício físico

Uma importante função do organismo é a capacidade de responder, de forma coordenada e apropriada, a diversas modificações físicas e químicas. Os sistemas, nervoso e endócrino atuam de forma integrada na regulação do metabolismo. O sistema endócrino atua através de mensageiros químicos denominados hormonas, que são sintetizadas e armazenadas nas glândulas endócrinas, e são libertadas na circulação para atingirem as células-alvo à distância. As hormonas são reguladores fisiológicos e podem ser classificadas em três grupos, baseados na sua estrutura química:

1. **Peptídeos:** compostos por aminoácidos; constituem o grupo mais numeroso de hormonas;
2. **Esteroides:** sintetizadas a partir do colesterol, na suprarrenal e gónadas;
3. **Aminas:** sintetizadas na medula da suprarrenal, algumas células nervosas, e na tireoide; inclui as catecolaminas e as iodotironinas.

O exercício físico interrompe a homeostasia, e funciona como um estímulo para a secreção hormonal, esta depende da intensidade, duração e frequência da atividade, bem como das condições ambientais.(7) A resposta hormonal desempenha uma importante função nos processos de anabolismo (crescimento do tecido, restauração do substrato e recuperação) e de catabolismo (quebra do tecido e regulação metabólica). Quanto maior for o recrutamento de fibras musculares, maior será a interação hormona-tecido e, sabe-se que a ativação tecidular é um precursor do anabolismo. Assim, a extensão da resposta endócrina vai ser determinada pela quantidade de tecido muscular ativado, exigência metabólica e pelas necessidades de reparação e remodelação relacionadas com o exercício. (8) A concentração elevada de hormonas após o exercício físico resulta de alterações na secreção, depuração e/ou hemoconcentração.(9) O exercício induz a elevação de hormonas anabolizantes, ou seja hormonas que conduzem a um aumento da síntese proteica, nomeadamente a testosterona, GH e IGF-1.(10)

Concluindo, as hormonas têm um papel primordial na preparação do organismo para a atividade física, na recuperação e nas adaptações a longo prazo, levando a um desempenho aprimorado.(8) As principais hormonas com influência na resposta hormonal associada ao exercício são GH, testosterona, IGF, cortisol, catecolaminas e insulina, sendo que esta revisão inclui um pequeno resumo das suas funções.

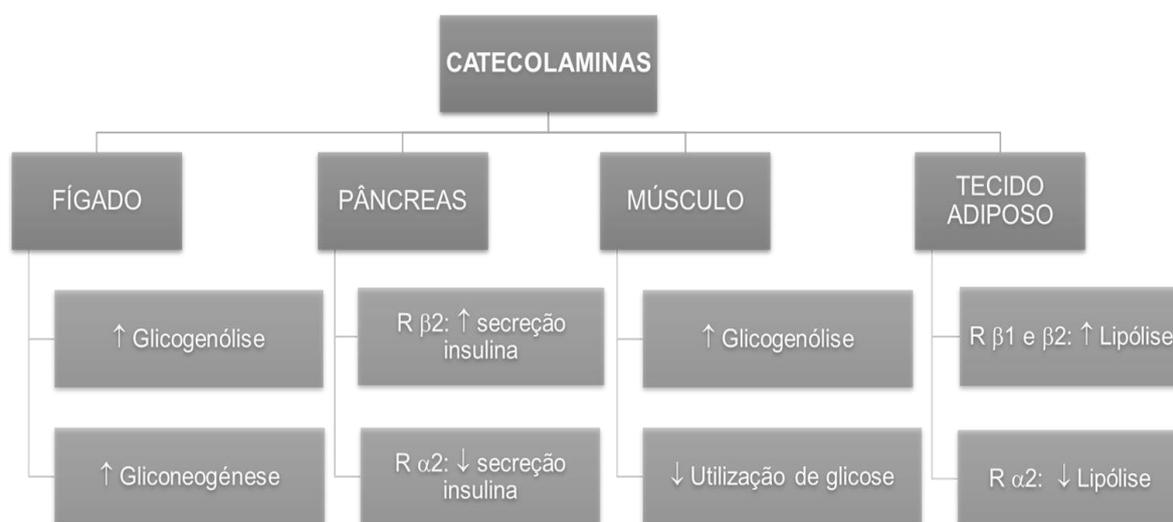
## Adrenalina e Noradrenalina

As catecolaminas (também conhecidos como adrenalina e noradrenalina) são produzidas nas células cromafins da medula da suprarrenal. A noradrenalina é considerada tanto um neurotransmissor como uma hormona, já a adrenalina tem apenas função hormonal.

### → Resposta das catecolaminas ao exercício físico

O exercício físico é um *stressor* capaz de estimular o sistema simpático-adrenal.(11) A adrenalina e a noradrenalina são as principais hormonas cujas concentrações aumentam acentuadamente durante o exercício. Muitas pesquisas foram realizadas para avaliar o efeito do exercício nestas aminas, e foi descrito um aumento da concentração basal das catecolaminas de 1,5 a >20 vezes, dependendo das características do exercício (por exemplo, duração e intensidade).(11)

Durante a atividade física os níveis plasmáticos destas hormonas aumentam, sendo que a produção de adrenalina aumenta quase de forma exponencial com a intensidade e a magnitude (duração) do exercício, enquanto a noradrenalina também aumenta de acordo com duração do exercício, mas em relação à intensidade, permanece com níveis muito próximos aos basais. No final do exercício, a adrenalina retoma os valores iniciais depois de alguns minutos, mas a noradrenalina pode continuar elevada durante várias horas.(12) Vários estudos demonstraram que a adrenalina e a noradrenalina estão envolvidas nos ajustes cardiovasculares, respiratórios e na mobilização e utilização de substratos como fonte de energia.(11) Deste modo, é possível observar a ação das catecolaminas na Figura 1.



**Figura 1.** Ação das catecolaminas

↓ Diminuição ↑ Aumento

## Glucagon

Esta hormona é sintetizada pelas células alfa pancreáticas e apresenta funções opostas às da insulina, sendo, portanto, denominada “antagonista da insulina”.

A sua principal função consiste em aumentar a concentração de glicose no sangue (efeito hiperglicémico), através da glicogenólise e gliconeogénese hepáticas. A secreção de glucagon é principalmente regulada pelos níveis de glicose no sangue. Contrariamente à inibição da secreção de insulina por hipoglicemia, baixos níveis de glicose no sangue estimulam diretamente as células  $\alpha$  pancreáticas a secretar glucagon.(13)

→ Resposta do glucagon ao exercício físico

O exercício físico estimula a secreção de glucagon, a Figura 1 mostra as ações do glucagon.



**Figura 2.** Ação do glucagon

↓ Diminuição ↑ Aumento

## **Insulina**

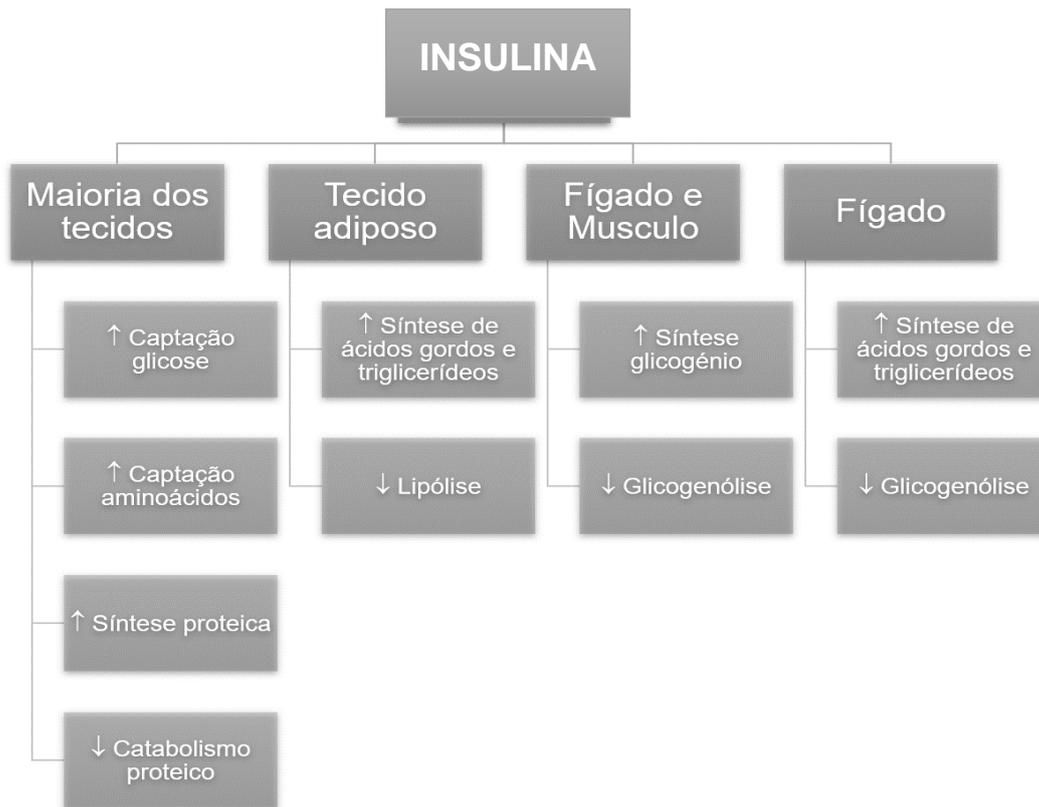
A insulina é sintetizada nas células beta pancreáticas e tem um efeito hipoglicêmico, promovendo a captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos, mas especialmente pelos músculos, tecido adiposo e fígado.(14)

Esta hormona é secretada quando são detetados níveis elevados de glicose plasmática, como acontece após as refeições. Inicialmente armazena a glicose sob a forma de glicogénio muscular e hepático. Quando a quantidade de glicose circulante é superior à capacidade de armazenamento sob a forma de glicogénio no fígado, a insulina promove a conversão de glicose em ácidos gordos, que são armazenados sob a forma de triglicerídeos (com uma densidade muito mais baixa) e deste modo, são depositados como gordura.(14)

### → Resposta da insulina ao exercício físico

A insulina aumenta o transporte de glicose para a maioria das células sensíveis à insulina. O tecido adiposo e o músculo esquelético requerem insulina para captação de glicose durante o repouso, no entanto, o músculo esquelético durante o exercício físico, não depende da insulina para a captação de glicose. Quando os músculos se tornam ativos, os transportadores GLUT-4 nos miócitos são ativados, e não dependem da estimulação da insulina para aumentar a captação e glicose.(15)

Uma vez que o exercício estimula a liberação de glucagon, a liberação de insulina diminui durante a prática de exercício físico, de forma a tornar a glicose mais disponível durante a atividade. Além disso, as catecolaminas, cuja concentração é aumentada durante o exercício, têm a função de baixar os níveis de insulina. A supressão de insulina é proporcional à intensidade do exercício físico, uma vez que em exercícios mais prolongados, a glicose é degradada e há um aumento progressivo na obtenção de energia a partir da mobilização de triglicerídeos.



**Figura 3.** Ação da insulina

↓ Diminuição ↑ Aumento

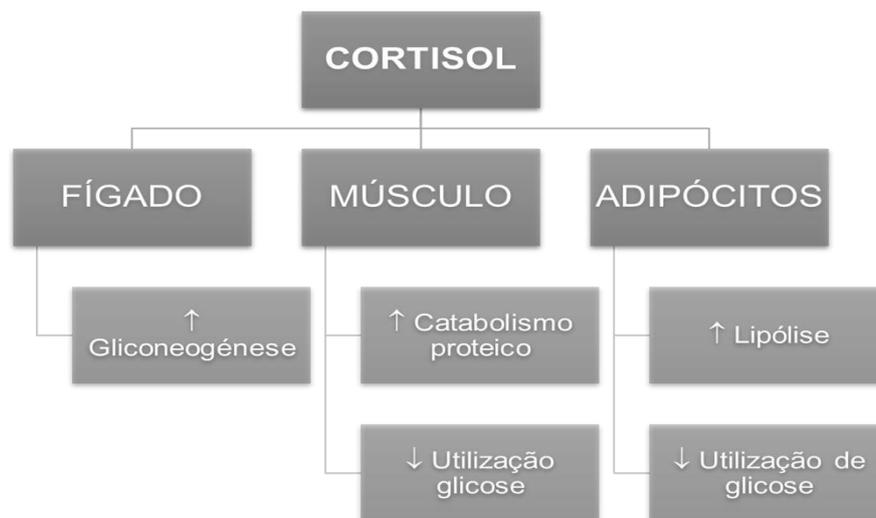
## Cortisol

O cortisol é um glicocorticoide, produzido no córtex da suprarrenal e é regulado pela ACTH. Na circulação cerca de 10% encontra-se sob a forma livre, 15% está ligado à albumina e cerca de 75% está ligado às proteínas de ligação aos corticosteroides.(16) Uma das funções mais importantes do cortisol é a função catabólica, ou seja, estimula a lipólise nos adipócitos, aumenta a degradação de proteínas, diminuindo a síntese proteica muscular, resultando num aumento de lípidos e aminoácidos livres em circulação, para a gliconeogénese. Estes mecanismos são essenciais durante os períodos de jejum, para mobilização da reserva lipídica e proteica. O cortisol tem ainda efeitos anti-inflamatórios e provoca alguma supressão a nível do sistema imunológico, uma vez que diminui o número de leucócitos. Na Figura 4. estão demonstradas as ações do cortisol.

### → Resposta do Cortisol ao exercício

Os glicocorticoides são secretados em resposta ao *stress* provocado pelo exercício. Este aumento da concentração de cortisol durante o exercício induz proteólise e aumento dos

níveis de aminoácidos para serem utilizados na gliconeogénese hepática e elevação da glicémia. Existe muita variabilidade em relação ao tipo e intensidade do exercício, nível de treino, estado nutricional e ritmo circadiano. Os níveis plasmáticos de cortisol aumentam menos em indivíduos treinados do que em sedentários sujeitos aos mesmos níveis de atividade.(15) A maior produção de cortisol entre indivíduos não treinados pode resultar em parte do aumento do *stress* psicológico experimentado durante o teste ergométrico. Níveis elevados de cortisol promovem o catabolismo de ácidos gordos e proteínas para fornecer combustível para energia e substratos para reparo tecidual após o exercício.(15)



**Figura 4.** Ação do cortisol

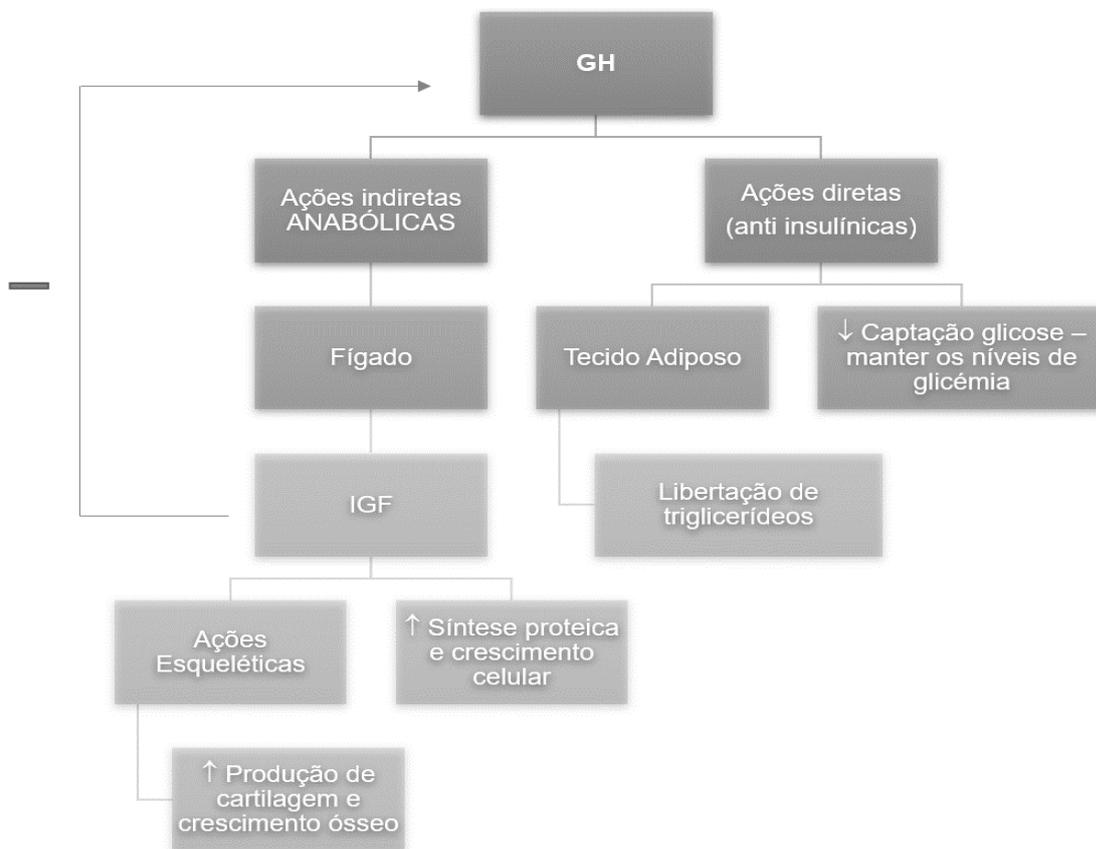
↓ Diminuição ↑ Aumento

## GH

A GH, também denominada somatotrofina, é produzida na hipófise anterior tem controle hipotalâmico, exercido pelo GHRH (hormona libertadora do GH), somatostatina e em menor intensidade pela grelina.(17) A GHRH e a grelina estimulam a secreção de GH enquanto a somatostatina exerce ação inibitória. Ao contrário das outras hormonas, a GH não atua através de uma glândula alvo, mas exerce os seus efeitos diretamente sobre quase todos os tecidos do corpo.(14) Os fatores que estimulam a secreção da GH estão apresentados na Figura 4. A GH tem uma função de anabolismo, ou seja, aumenta a captação de aminoácidos e induz a síntese proteica. Outra função associada a esta hormona consiste na estimulação do fígado a produzir os fatores de crescimento semelhantes à insulina- IGF.

→ Resposta da GH ao exercício físico

A secreção de GH aumenta alguns minutos após o início da atividade física, quanto maior a intensidade do exercício, maior a produção de GH e sua secreção total. Além disso, a secreção de GH relaciona-se mais com o pico de intensidade do exercício do que com a duração ou o volume total do exercício. Este aumento da secreção deve-se à produção de opiáceos endógenos que inibem a liberação de somatostatina, enzima inibitória da GH.(12) A ação de GH está demonstrada na Figura 3.



**Figura 5. Ação da GH**

↓ Diminuição ↑ Aumento



**Figura 6.** Fatores que estimulam a secreção de GH

↓ Diminuição ↑ Aumento

Os IGFs (“*Insulin -like Growth Factor*”) (IGF-1 e IGF-2) são fatores de crescimento peptídicos que apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e têm atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular.

A concentração de IGF-1 é baixa ao nascimento, eleva-se lenta e gradualmente durante a infância, apresenta pico significativo durante a puberdade e volta a cair na idade adulta. A IGF-1 está envolvida em processos fisiológicos e metabólicos como por exemplo na síntese de proteínas e na homeostase da glicose. Os IGFs e a GH atuam em conjunto, acentuando mutuamente os seus efeitos.(14)

## Testosterona

A testosterona é um androgénio, ou seja, hormona que promove o desenvolvimento de características sexuais masculinas, e é secretada nas células de Leydig presentes nos testículos. A síntese de testosterona tem início no córtex da suprarrenal, onde o colesterol é convertido, através de várias etapas, em desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Estes androgénios, androstenediona e DHEA são os precursores naturais da testosterona.(18) A sua síntese está sob o controlo do eixo hipotálamo-adeno-hipófise-

gonadas, o hipotálamo secreta a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que vai estimular a adeno-hipófise a produzir LH e como resposta a esta hormona, as células de Leydig sintetizam testosterona. No entanto, a testosterona não é apenas sintetizada nos testículos, os locais de síntese de testosterona incluem a zona reticular do córtex da suprarrenal, ovários e músculo esquelético.(16) A testosterona em circulação é transportada principalmente pela globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG 44-60%) e apresenta uma fraca ligação à albumina. A testosterona livre (não ligada, até 2% em circulação) é absorvida pelos tecidos para ligação aos recetores de androgénios e mediação dos processos de recuperação. As concentrações de SHBG influenciam a capacidade de ligação da testosterona e a magnitude da testosterona livre disponível para difusão através da membrana celular.(8)

A testosterona é o androgénio primário que interage com os recetores de androgénio no músculo esquelético, enquanto a diidrotestosterona, mais potente, atua principalmente nos tecidos ligados ao sexo, com papel secundário no músculo esquelético.(8) A maioria dos efeitos da testosterona resultam da taxa aumentada de formação de proteínas (efeito catabólico) nas células-alvo.(14)

→ Resposta da testosterona ao exercício físico

O trabalho e força muscular provocam aumentos dos níveis de testosterona imediatamente após o início do exercício ocorrendo diminuição após algumas horas.(19)

A testosterona induz mecanismos anabólicos e anti catabólicos envolvidos no crescimento, recuperação e remodelação do tecido muscular e melhoria do desempenho. Os efeitos benéficos não se limitam apenas ao músculo esquelético, a testosterona estimula o desenvolvimento ósseo, de tecido conectivo, tecido nervoso e induz a eritropoiese.(16)

A testosterona aumenta a secreção de GH e interage com a dinâmica do sistema nervoso para aumentar a produção de força muscular.

Efeitos gerais dos androgénios em tecidos não relacionados com a reprodução, estão representados na Tabela I.

**Tabela I.** Ação da testosterona

AÇÃO DA TESTOSTERONA
Aumenta a massa corporal magra
Aumenta a área da seção transversal do músculo
Aumenta a força muscular isométrica e dinâmica
Melhora a capacidade de recuperação entre os treinos
Anabolismo: aumenta a síntese proteica
Estimula o crescimento da placa epifisária, aumenta o conteúdo mineral ósseo
Aumenta a massa de tecido cardíaco
Aumenta a eritropoiese, a hemoglobina e o hematócrito
Promove a vasodilatação
Aumenta o armazenamento de glicogênio
Aumenta a lipólise
Modificação de comportamento (agressividade)

Apresenta-se um resumo da resposta hormonal ao exercício físico (Tabela II.)

**Tabela II.** Resposta hormonal durante o exercício físico

Hormona	Resposta ao exercício	Ação
<b>Catecolaminas</b>	Aumenta	Aumenta a glicémia Glicogenólise Promove lipólise
<b>GH</b>	Aumenta	Anabolismo proteico
<b>Cortisol</b>	Aumenta	Promove gliconeogénese Promove lipólise Catabolismo proteico
<b>Testosterona</b>	Aumenta	Anabolismo proteico Promove lipólise
<b>Insulina</b>	Diminui	Diminui níveis de glicose Anabolismo proteico Promove a síntese de lípidos e glicogênio
<b>Glucagon</b>	Aumenta	Aumenta os níveis de glicose Promove a glicogenólise e gliconeogénese

## **Adaptogénicos**

Qualquer sistema biológico do organismo no seu estado normal encontra-se em homeostasia, através de propriedades autorreguladoras que conduzem a um equilíbrio dinâmico. Sempre que esta homeostasia é perturbada, por exemplo, através de fatores de *stress*, são ativados mecanismos de restauração desse equilíbrio.

Em 1940 N. V. Lazarev definiu pela primeira vez, o termo adaptogénico, para descrever substâncias que aumentavam o estado de resistência não específica (SNSR, “*state of non-specific resistance*”), em resposta ao *stress*.(20)

Lazarev baseou-se na teoria do endocrinologista Hans Selye, que alegava uma sequência de respostas endocrinológicas, ativadas perante estímulos que comprometem o estado de homeostasia. Designou de Síndrome de Adaptação Geral ou Síndrome de *stress*, que descreve uma sucessão de 3 estádios como resposta a um fator *Stressante*, podendo este fator ser de natureza física ou psicológica. Hans Selye determinou ainda que a exposição repetida a baixas doses de *stress*, induz um aumento da resistência das células, e conseqüentemente do organismo, resultando numa adaptação fisiológica, que gera uma resposta mais eficaz e que favorece a sobrevivência. Contudo, ainda de acordo com esta síndrome, um organismo tem uma capacidade limitada de lidar com a agressão ambiental, e essa capacidade pode diminuir com a exposição contínua à agressão, resultando em distúrbios e doenças.(21)

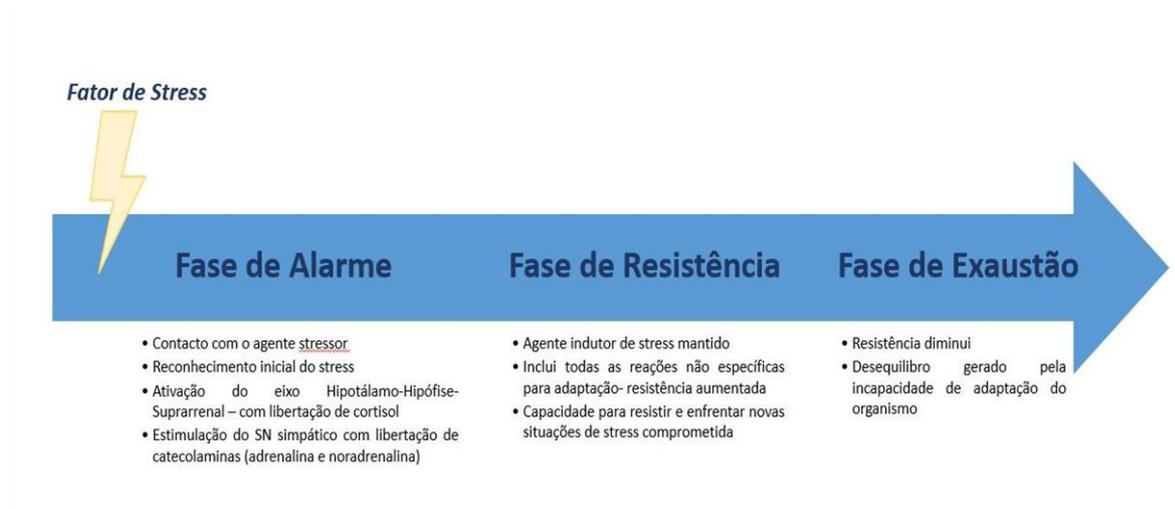
Assim, este fenómeno da adaptação ao *stress* é caracterizada por uma resposta bifásica dependente da dose: uma dose baixa de *stress* é estimuladora, ou seja, com um efeito benéfico e uma dose alta é inibitória, ou seja, tem um efeito tóxico.(21)

### **Síndrome de Adaptação Geral**

**Estadio 1:** Fase de Alarme

**Estadio 2:** Fase de Resistência

**Estadio 3:** Fase de Exaustão



**Figura 7.** Síndrome de adaptação geral

Mais tarde, Israel Brekhman definiu as características farmacodinâmicas gerais necessárias para poder ser considerada uma substância adaptogénica:(22)

- a) Ser inócua;
- b) Propriedades farmacológicas tendem a ser inespecíficas e aumentam a resistência do organismo a um amplo espectro de fatores biológicos, químicos e físicos adversos;
- c) Ter uma ação estabilizadora nos vários sistemas orgânicos do organismo, funcionando como um regulador, favorecendo a homeostasia, independentemente do fator de *stress*;
- d) O efeito ser tão mais pronunciado quanto mais profundas são as alterações patológicas no organismo.

Deste modo, Brekhman descreve o efeito adaptogénico como um fortalecimento da adaptação fisiológica.

Para além das várias propriedades dos adaptogénicos, Baranov em 1982, decidiu utilizar estas substâncias no sentido de reconstituir a força do corpo após *stress* ou fadiga. Assim, concluiu-se através de ensaios clínicos, que a utilização de substâncias adaptogénicas, apresentou eficácia em pessoas expostas a altas cargas físicas e nervosas, mais especificamente em atletas. Esses estudos demonstraram que a atividade muscular e a carga nervosa causam a reação de *stress* que é reduzida pela utilização de adaptogénicos.(22)

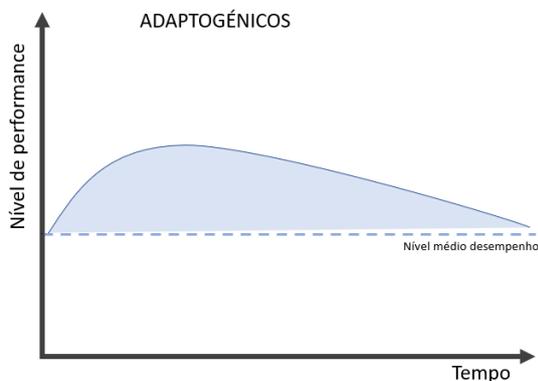
O conceito de adaptogénico tem vindo a sofrer contínuas modificações decorrentes do aumento dos estudos destas substâncias. Em 1998, a *American Food and Drug Administration* (FDA) definiu um adaptogénico como, um novo tipo de regulador metabólico,

que se comprovou ser capaz de ajudar na adaptação ambiental e prevenir danos externos.(23)

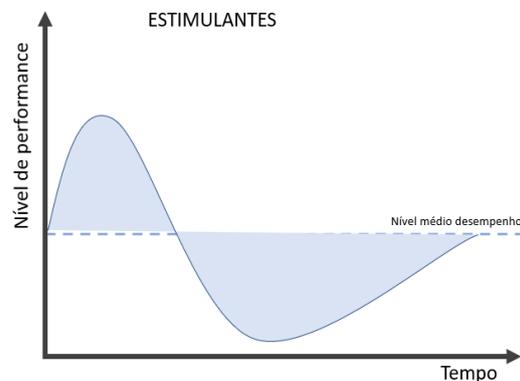
Os adaptógenos exibem ação polivalente, uma vez que atuam em vários recetores diferentes, incluindo recetores de corticosteroides, mineralocorticoides, progesterina, estrogênio, serotonina (5-HT), N-metil-d-aspartato e acetilcolina nicotínica, recetores tirosina-quinases e múltiplos recetores acoplados à proteína G.(21) Mas uma das funções mais importantes dos adaptogénicos é a capacidade de promover a estabilização do corpo humano através do sistema neuro-endócrino.

Os adaptogénicos atuam principalmente no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (eixo HPA) em resposta à estimulação por *stress* externo.(24)

É importante diferenciar as substâncias adaptogénicas dos estimulantes do SNC.



**Figura 8.** Nível qualitativo de desempenho na presença de adaptogénicos



**Figura 9.** Nível qualitativo de desempenho na presença de estimulante do SNC

Adaptado de (20)

Os estimulantes do SNC representam uma das classes mais antigas de substâncias consideradas doping e são utilizados para aumentar o desempenho e a resistência.(25) A lista de substâncias proibidas pela WADA inclui qualquer substância que atenda a dois dos três critérios seguintes:(26,27)

1. ter potencial para melhorar ou aprimorar o desempenho esportivo;
2. representa um risco real ou potencial para a saúde do atleta;
3. desrespeite o espírito do desporto.

Os estimulantes do SNC vão atuar através de uma ativação do sistema nervoso simpático.(20) Estes compostos provocam um aumento acentuado da capacidade de trabalho temporário, comparativamente com o nível médio de desempenho.(22) Podem

produzir uma sensação de euforia e podem ser usados para aumentar o estado de alerta e a capacidade concentração em tarefas mentais. Após a hiperfunção inicial sucede-se um período de diminuição desta capacidade, esta fase faz-se ainda acompanhar de efeitos colaterais desagradáveis.

Em contrapartida, na sequência de vários estudos, foi demonstrado que os adaptogénicos têm características farmacodinâmicas diferentes dos estimulantes do SNC. Sabe-se que um dos mecanismos de ação é a ativação da síntese de DNA e proteínas durante a adaptação, contudo continuam desconhecidos os alvos moleculares diretos pelos quais ocorre esta ativação.(24) Assim, os adaptogénicos estão mais associados à regulação metabólica de vários elementos do sistema de *stress* e à modulação do acoplamento resposta ao estímulo.

O nível de desempenho após atingir seu máximo não é seguido por um mínimo comparativamente à capacidade média de trabalho. Podemos perceber esta ação de modo qualitativo através das Figuras 8 e 9.

Na Tabela III, estão resumidas as diferenças na ação de substâncias adaptogénicas e estimulantes do SNC.

**Tabela III.** Comparação da ação de estimulantes e adaptogénicos [Adaptado de (24)]

CARACTERÍSTICAS	ESTIMULANTES	ADAPTOGÉNICOS
Processo recuperação pós carga trabalho exaustiva	Baixo	Elevado
Redução energia	Sim	Não
Performance durante <i>stress</i>	--	Aumentada
Tolerância	Sim	Não
Efeitos secundários	Sim	Raros
Síntese DNA/RNA/proteínas	Diminuída	Aumentada

Podemos assim assumir que os adaptogénicos atuam mimetizando o *stress* em baixas doses, simulando "vacinas contra o *stress*", que vão induzir respostas protetoras contra o *stress* subsequente.(21)

De todos os Adaptogénicos pesquisados e avaliados nos últimos anos, apenas quatro deles apresentaram resultados que podem ser aplicados ao desporto para melhorar o desempenho físico, nomeadamente, *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera*, *Tribulus terrestris* e *Panax ginseng*, que focamos nossa revisão.

A Tabela IV apresenta as substâncias adaptogénicas apresentadas nesta revisão.

**Tabela IV.** Adaptogénicos

Nome Científico	Nome Geral	Família
<u><i>Panax ginseng</i></u>	Ginseng asiático	<i>Araliaceae</i>
<u><i>Withania somnifera</i></u>	Ashwagandha Ginseng indiano	<i>Solanaceae</i>
<u><i>Rhodiola rosae</i></u>	Golden root	<i>Crassulaceae</i>
<u><i>Tribulus terrestris</i></u>		<i>Zygophyllaceae</i>

## Material e Métodos

### Pesquisa

De modo a realizar esta revisão e estudar a influência de suplementos adaptogênicos na resposta hormonal associada ao exercício físico, foram pesquisadas palavras-chave na plataforma PubMed, Google Scholar e Academia.

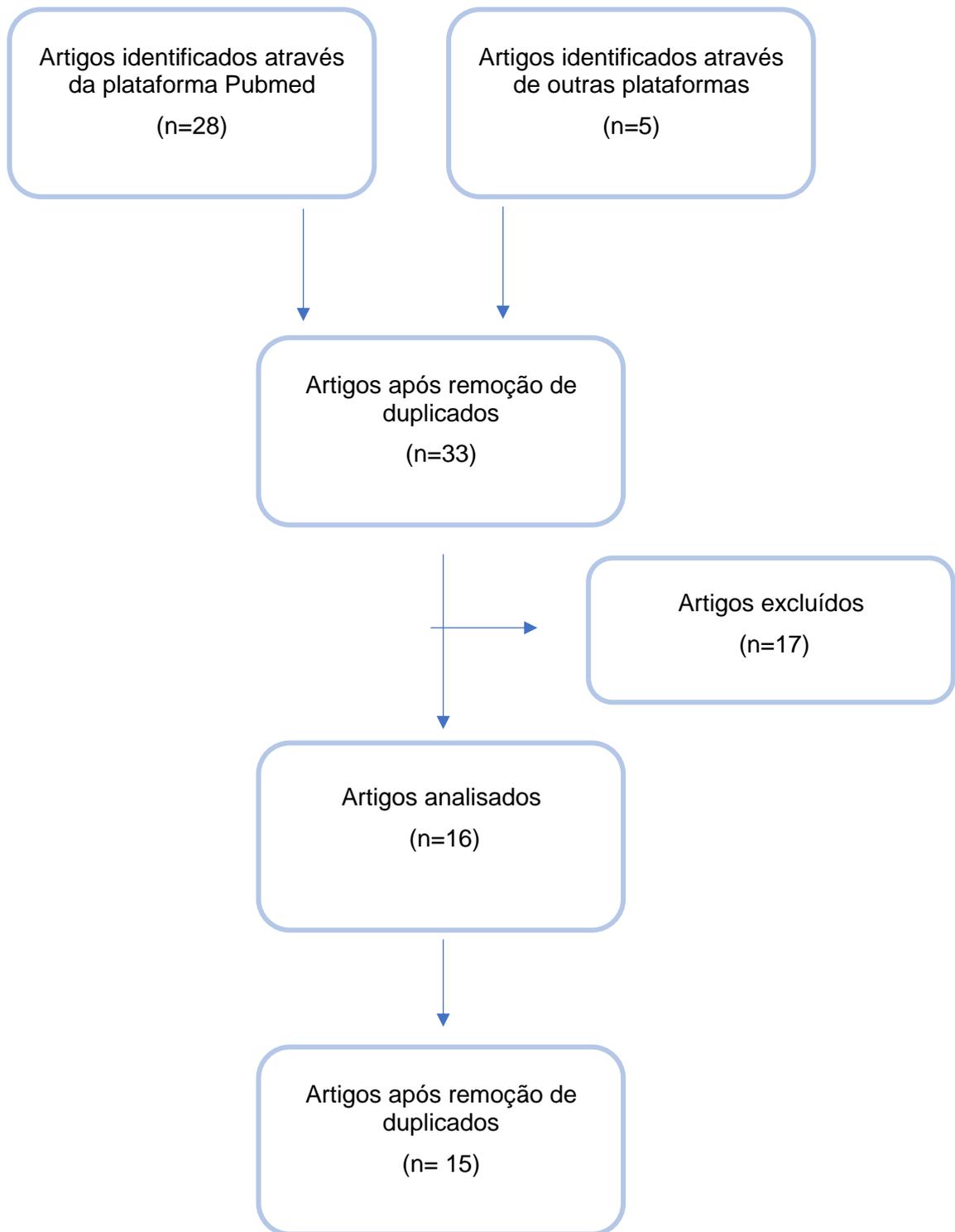
Os termos-chave foram agrupados e pesquisados no título, no resumo e nas palavras-chave do artigo, usando as conjunções "OR" e "AND".

Inicialmente foram pesquisados os seguintes termos incluídos em títulos de artigos: "*Rhodiola*" (e todos os termos Mesh), "*Panax*" (Mesh), "*Ashwagandha*" (Mesh), "*Withania*" (Mesh) e "*Tribulus*" (Mesh) na plataforma Pubmed.

Posteriormente foram pesquisados os termos "*exercise*", "*physical activity*", "*sport*", "*training*," "*athletic performance*" que estivessem incluídos nos artigos anteriores, obtendo um total de 38 artigos. Por fim foram incluídos ainda os termos relacionados à resposta hormonal ao exercício físico, nomeadamente, "*cortisol*", "*insulin*", "*glucose*"; "*glucagon*", "*epinephrine*", "*growth hormone*", "*endocrine*", "*endocrine systems*", "*hormonal response*" (Mesh).

A pesquisa foi limitada a artigos publicados no idioma inglês. Além disso, foram pesquisadas referências desses artigos para localizar possíveis artigos relevantes.

## Critérios de Seleção



## Discussão

### *Panax Ginseng*

O termo Ginseng é utilizado como um nome geral para o gênero de planta *Panax*, que pertence à família *Araliaceae*. Na etimologia, "Panax" é derivado das palavras gregas *pan* ("todos") e *axos* ("cura") assim, *Panax* significa "curar todas as doenças".(28) São conhecidas cerca de treze espécies pertencentes ao gênero *Panax*, das quais apenas cinco são usadas terapeuticamente: *Panax ginseng* (ginseng coreano), *Panax quinquefolius* (ginseng americano), *Panax vietnamensis* (ginseng vietnamita), *Panax japonicus* (ginseng japonês) e *Panax notoginseng* (Pseudoginseng). Entre as cinco, *Panax ginseng* é a mais comumente usado para fins terapêuticos.(29,30)

#### 1. Composição

Os ginsenosídeos são os principais componentes farmacológicos ativos do *ginseng*, e são exclusivos desta espécie. Existem mais de 100 moléculas diferentes de ginsenosídeos, que são expressos por Rx, onde o X vai de A - H, sendo determinado pela distância numa placa de cromatografia de camada fina.(30) Apesar de serem inúmeras substâncias, estão divididos em quatro classes Tabela. VII.

**Tabela V.** Ginsenosídeos

Classe	Ginsenosídeos representativos
Tipo Protopanaxadiol	G-Ra 1-3
	G-Rb 1-2
	G-Rh 2-3
Tipo Protopanaxatriol	G-Re
	G-Rf
	G-Rg1
Tipo Ácido Oleanólico	G-Ro
Tipo Ocotilol	Makonoside-Rs (ginseng vietnamita)

Desta forma, os ginsenosídeos são formados por uma molécula pertencente a uma das quatro classes, referidas na Tabela V, às quais são anexadas várias moléculas de açúcar, alterando ligeiramente a sua forma e subsequentemente criando substâncias únicas.

Considera-se que 100g de raiz de *Panax Ginseng* contem cerca de 338 kcal, 12,2g de proteína, 70g de hidratos de carbono, vitaminas A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico), E (tocoferol), niacina, cálcio, ferro e fósforo.(31)

## **2. Tipos e formas de *Panax Ginseng***

### **Ginseng vermelho coreano**

*Panax Ginseng* e *Ginseng vermelho coreano* são a mesma planta, diferem apenas no processamento. O *ginseng vermelho coreano* é o *Panax Ginseng* cozido e seco a vapor, o que parece alterar alguns dos seus compostos bioativos. Enquanto o *Panax Ginseng* tende a ter como principais componentes o ginsenosídeo Rb1, Ro e Re, o *Ginseng vermelho coreano* tem o ginsenosídeo Rb3 como principal bioativo.

### **Ginseng branco**

*Ginseng branco* refere-se ao *Panax Ginseng* que depois de cultivado é seco ao ar, em oposição à secagem a vapor que formar o *Ginseng Vermelho*.(28) Inicia a secagem ao ar, sendo que durante este processo, a raiz é descascada continua a secagem, até que o teor de humidade seja inferior a 12%. Esta técnica torna a raiz com uma cor amarela/esbranquiçada. Alguns dos bioativos podem ser perdidos durante este processo.(28)

### **G115**

G115 é um extrato padronizado de *Panax ginseng*, que contém, 4% de ginsenosídeos por peso total, patenteado pela empresa suíça, *Pharmaton*.(32) Para garantir padrões de qualidade e de controle, da quantidade total de ginsenosídeos, é muito utilizado em estudos, dado que a pureza do extrato varia de 95,9 a 100%.

## **3. *Panax ginseng* indicações**

*Panax ginseng* é frequentemente referido como um adaptogénico, ou seja, tem ações e efeitos variados no organismo que reforçam a resistência inespecífica a *stressores* bioquímicos e físicos, melhoram a vitalidade e longevidade e melhoraram a capacidade mental.(33)

### ***Panax Ginseng* e os níveis de cortisol, GH e testosterona:**

Zarabi L, Arazi H, Izadi M. (34) pretenderam estudar o efeito da suplementação de *Panax ginseng*, nos níveis de GH, cortisol e lactato, após exercício físico de resistência de alta intensidade entre jovens mulheres não atletas. Deste modo, realizaram um estudo duplo-cego controlado por placebo. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos de cinco membros e usaram ginseng e placebo, durante dois períodos de quatro semanas. O suplemento de ginseng (*G115 Panax ginseng C.A. Meyer, Ginsana SA Company, Suíça*) e maltodextrina foram fornecidos em cápsulas de 100 mg para os grupos experimental e placebo, respetivamente. Os resultados deste estudo demonstraram que quatro semanas de suplementação com *Panax ginseng*, 100mg por dia, não têm efeito significativo na resposta de GH, cortisol e lactato ao exercício de resistência de alta intensidade. Assim, com base nestes achados, pode-se concluir que a suplementação durante quatro semanas de 100mg de *Panax ginseng* não afeta as respostas hormonais após o exercício de alta intensidade e, portanto, que a ingestão deste suplemento não exerceu efeito ergogénico.

Uma vez que o efeito da suplementação de *Panax ginseng* nas respostas hormonais e inflamatórias ao *stress* físico em humanos era desconhecido, Flanagan SD, Dupont WH, Caldwell LK, Hardesty VH, Barnhart EC, Beeler MK, *et al.*(35), através de um estudo duplo-cego, controlado por placebo, pretenderam estudar o efeito de *Panax ginseng* (GINST15, um suplemento de *Panax ginseng* fermentado por enzimas sendo um metabólito bioativo de ginsenosídeo) na atividade oxidativa e no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) (35). O estudo teve como população dez mulheres e nove homens saudáveis, de meia idade.

Para examinar os efeitos, dose-dependente de GINST15, na atividade oxidativa e no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal em humanos, mediram vários biomarcadores circulantes após catorze dias de tratamento: com uma dose alta de GINST15 (alta: 960mg), dose baixa de GINST15 (baixa: 160mg) ou placebo (0mg). A colheita da amostra sanguínea foi realizada em repouso, ou seja, antes do exercício; imediatamente após o exercício, aos 30 e 60 minutos após o exercício e novamente 24 horas após o teste ergométrico. Após a avaliação das 24 horas, os participantes iniciavam um período de *washout* de uma semana, seguido pelo início do segundo ciclo de tratamento, por mais catorze dias. Os marcadores circulantes avaliados fôramos seguintes, cortisol, superóxido dismutase, glutathiona total, atividade antioxidante inespecífica, poder antioxidante total e CK.

A suplementação com GINST15 produziu redução do nível de cortisol circulante induzido pelo *stress*, e aumentou a atividade enzimática e antioxidante inespecífica. Vinte e quatro horas após o exercício intenso, uma alta dose de GINST15, reduziu significativamente a

resposta do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal ao *stress* físico, e adicionalmente reduziu os danos musculares.

Em resumo, este estudo foi um dos primeiros a fornecer informações sobre a influência de um suplemento de *ginseng* nas respostas induzidas pelo *stress* físico, em homens e mulheres de meia idade. A atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal com a suplementação com GINST15 é reduzida e potencialmente ajuda a mediar, em parte, uma menor atividade catabólica no músculo.

Existem evidências que sugerem que o *stress* produzido pelo treino de resistência, em atletas, pode produzir perturbação temporária do sistema imunológico e endócrino.(36,37) Para avaliação da perturbação endócrina, relacionada com o treino, o que tem sido utilizado experimentalmente como um marcador de *stress*, é uma diminuição na razão de testosterona total e cortisol (T/C) plasmático, em repouso. Para a avaliação de perturbação do sistema imunológico, relacionada com o treino, é a observação de uma diminuição, em repouso, do número de linfócitos e uma diminuição na proporção de células T auxiliares e células T supressoras.(36) Tem sido sugerido que *Eleutherococcus senticosus* e *Panax ginseng*, alteram a resposta de um organismo, melhorando a adaptação ao *stress*, ou seja possuem características adaptogénicas.(38) Deste modo, Gaffney BT, Hügel HM, Rich PA.(36) realizaram um ensaio clínico para investigar os efeitos da suplementação com *Eleutherococcus senticosus* e *Panax ginseng*, em atletas de resistência de alta competição, nos seus treinos durante a época desportiva.(36) Os critérios para inclusão dos participantes no estudo foram, ter pelo menos dois anos de experiência em treino de resistência, ter treinado em média pelo menos cinco horas por semana, nos três meses anteriores, ser do sexo masculino e ter entre 18 e 40 anos. Os participantes receberam um extrato etanólico a 33% (8ml / dia) que continha *Eleutherococcus senticosus* ou *Panax ginseng* (4g e 2 g/dia, respetivamente) ou solução placebo. Posteriormente, os participantes foram agrupados em grupos de três elementos, com um nível de treino semelhante, sendo que cada membro do grupo recebia, aleatoriamente, extrato etanólico a 33% de *Eleutherococcus senticosus* ou *Panax ginseng* ou solução de placebo.

O objetivo foi avaliar o efeito, de seis semanas de suplementação, na relação com os níveis de cortisol, testosterona e testosterona/cortisol (T/C), foi ainda avaliado o número total de células T, células T auxiliares (CD4), Células T supressoras (CD8), razão CD4 para CD8, “natural killer cells” e linfócitos B. Após avaliação, não se verificou nenhuma alteração significativa, nos níveis de testosterona, cortisol ou T/C, nos participantes suplementados com *Panax Ginseng*. No entanto, no grupo suplementado *Eleutherococcus senticosus*, o T/C diminuiu 28,7%. Este resultado sugeriu que, ao contrário da expectativa inicial, a

*Eleutherococcus senticosus* aumentou, em vez de diminuir os índices hormonais relacionados com o *stress*. Este resultado é consistente com pesquisas anteriores, realizadas em animais, que sugeriram existir um limiar de *stress*, ou seja, para níveis inferiores a esse limiar, *Eleutherococcus senticosus* aumenta a resposta ao *stress*, só para níveis superiores a esse limiar de *stress*, é que *Eleutherococcus senticosus* tem a capacidade de diminuir a resposta ao *stress*, e portanto, só acima desse limiar é que possui características adaptogénicas.

### **Ginseng *Panax* e os níveis de insulina e CK:**

A prática de exercícios excêntricos ou em subidas de alta intensidade, podem causar danos musculares, que são evidenciados pelo aumento dos níveis plasmáticos de CK e IL-6.(39)(40) Geralmente, os níveis de CK atingem o pico entre dois a quatro dias após o exercício. Deste modo, Jung HL, Kwak HE, Kim SS, Kim YC, Lee C Do, Byurn HK, *et al.*(41) pretenderam estudar se a ingestão de *Panax ginseng* exercia influencia nas lesões musculares induzidas pelo exercício e na resposta inflamatória associada. Participaram no estudo dezoito estudantes universitários do sexo masculino, distribuídos de forma aleatória por dois grupos, o grupo de estudo (n=9) que recebeu o extrato de *ginseng*, e o grupo placebo (n=9). O protocolo de exercício consistiu em realizar uma corrida de alta intensidade (dois ciclos de 45 minutos, intervalados por 5 minutos, a 10km/h de velocidade), numa passadeira ergométrica, com inclinação de 15°. O grupo de estudo ingeriu 20g três vezes por dia de extrato de *ginseng coreano vermelho*, durante sete dias, antes de realizar o teste ergométrico, e por mais quatro dias após o teste. O grupo placebo ingeriu 200ml de água contendo *Agastachis Herba* nas mesmas condições. Foi avaliada a atividade plasmática da CK, os níveis de IL-6 (nas 24, 48, 72 e 96 horas pós-exercício) e a sensibilidade à insulina, através do teste oral de tolerância à glicose (foi realizado 24 horas após o exercício). O nível de CK plasmática e o nível de IL-6 diminuíram significativamente no grupo de estudo, comparativamente com o grupo placebo. A glicose plasmática e a resposta à insulina foram também significativamente reduzidas no grupo de estudo em comparação com os níveis do grupo de placebo. Deste modo, os resultados deste estudo sugerem que a suplementação com *Panax ginseng* pode reduzir os danos musculares induzidos pelo exercício, assim como a resposta inflamatória, melhorando também a sensibilidade à insulina.

Inúmeros estudos indicaram que a suplementação crónica de *Panax ginseng* melhora o desempenho de resistência.(42) No entanto, o efeito da suplementação aguda com *Panax ginseng* no desempenho de resistência ainda não foi estudado. Assim, Bandyopadhyay A, Ping FW on. C, Keong CC he.(39) decidiram estudar o efeito da suplementação aguda com

caféina e *Panax ginseng*, no desempenho de resistência, entre malaios expostos a condições climáticas quentes e húmidas. Foram selecionados, aleatoriamente, entre praticantes de corrida recreativa, nove indivíduos, do sexo masculino, com idades entre 20 e 40 anos, que praticavam pelo menos trinta minutos de corrida, duas vezes por semana. O grupo de estudo recebeu uma dose combinada de 5mg/kg de caféina e 200mg de *Panax ginseng*, uma hora antes da corrida em passadeira ergométrica, a 70% do VO<sub>2</sub>máx, num ambiente controlado a 31°C e 70% de humidade relativa. O objetivo foi avaliar as concentrações de lactato plasmático, glicose, insulina e ácidos gordos livres durante o repouso e exercício. Após o estudo, não houve diferença significativa na concentração plasmática de lactato, nem nas concentrações plasmáticas de glicose, insulina e ácidos gordos livres entre os ensaios.

Concluiu-se, portanto, de acordo com os resultados do estudo, que uma dose única de 200mg de *Panax ginseng*, suplementada uma hora antes do ensaio experimental, não afetou o desempenho na corrida de resistência e os parâmetros avaliados, nas condições climáticas selecionadas.

### **Panax ginseng e níveis de cortisol, GH e testosterona**

A suplementação com *Panax ginseng* apresentou eficácia, em apenas um estudo, na redução dos níveis de cortisol. Flanagan SD, *et al.*(35) concluíram que uma alta dose de GINST15, reduzia significativamente a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal ao *stress* físico. Este estudo foi um dos primeiros a fornecer informações sobre a influência positiva de um suplemento de *ginseng* nas respostas induzidas pelo *stress* físico. No entanto, outras pesquisas não demonstraram o mesmo resultado, Zarabi L, Arazi H, Izadi M.(34) concluíram que a suplementação com *Panax ginseng* não alterava os níveis hormonais de GH, cortisol e lactato, após exercício físico de resistência de alta intensidade, entre jovens mulheres não atletas. Gaffney BT, *et al.*(36) realizaram um estudo para avaliar o efeito, de seis semanas de suplementação, com 2g/dia de *Panax ginseng*, nos níveis de cortisol, testosterona e rácio testosterona/cortisol (T/C). Este ensaio não verificou nenhuma alteração significativa, nos níveis de testosterona, cortisol ou TCR, nos participantes suplementados com *Panax ginseng*. Deste modo, conclui-se que a suplementação com *Panax ginseng* ainda não tem influência comprovada nos níveis hormonais supracitados.

### **Panax ginseng na CK e Insulina**

Jung HL, *et al.*(41) avaliaram os efeitos da suplementação com *Panax ginseng* na atividade plasmática da CK e na sensibilidade à insulina. Concluiu-se que o nível de CK plasmática, glicose plasmática e a resposta à insulina foram significativamente reduzidas após a suplementação com 20g, três vezes por dia, de extrato de *ginseng coreano vermelho*. Deste modo, os resultados deste estudo sugerem que a suplementação com *Panax ginseng* pode reduzir os danos musculares e a resposta inflamatória, induzidos pelo exercício, assim melhorar a sensibilidade à insulina. Bandyopadhyay A, *et al.*(39) avaliaram a suplementação com *Panax ginseng* nas concentrações de lactato plasmático, glicose, insulina e ácidos gordos livres durante o repouso e exercício. Concluíram com estudo, que a suplementação única com 200mg de *Panax ginseng*, não condicionou diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de lactato, glicose, insulina e ácidos gordos livres entre os ensaios, contrariamente ao estudo anterior.

Conclui-se assim, que os resultados do efeito da suplementação com *Panax ginseng* nos níveis hormonais associados ao exercício são disparos e que são necessários mais estudos para retirar conclusões.

### ***Rhodiola Rosea***

*Rhodiola rosea* é uma planta originária da Sibéria, pertencente à família Crassulaceae e ao género *Rhodiola*, também conhecida como “Golden Root”.

#### **1. *Rhodiola rosea* composição**

*Rhodiola rosea* contém substâncias biologicamente ativas, incluindo flavonóides e fenólicos glicosídeos: salidrosideos e rosavinas.(43)

Existem mais de cerca de 200 espécies de *Rhodiola* com propriedades farmacológicas distintas. O salidrosideo de feniletanol é comum a todo o género *Rhodiola*. No entanto, *Rhodiola rosea* distingue-se de outras espécies de *Rhodiola* pela presença de três glicosídeos cinamil solúveis em água: rosavina, resina e rosarin, que são conhecidos como rosavinas.

*Rhodiola rosea* tem sido de longe a espécie mais intensamente estudada entre o género *Rhodiola*, principalmente em humanos, e é a única espécie considerada segura para consumo humano.(44)

#### 4. *Rhodiola rosea* indicações

Esta planta tem sido referida como uma substância com características ergogénicas, isto é, uma erva usada para melhorar o desempenho físico e mental. As indicações comuns, relativas à capacidade adaptogénica e ergogénica de *Rhodiola rosea* incluem melhoria do desempenho, redução da fadiga e alívio dos sintomas de depressão.(43)

##### ***Rhodiola rosea* e níveis de cortisol, testosterona e GH:**

Tem sido proposto que a atividade de proteção ao *stress* associada à *Rhodiola rosea* pode estar associada ao eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e à regulação dos principais mediadores da resposta ao *stress*, incluindo o cortisol.(45) Contudo pouco estudos foram ainda realizados, deste modo Jówko E, *et al.*(43), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego. Teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação de *Rhodiola rosea* (600mg por dia durante 4 semanas) em parâmetros selecionados de desempenho mental, capacidade física, perfil hormonal, *stress* oxidativo induzido pelo exercício e biomarcadores de danos musculares em indivíduos fisicamente saudáveis. Participaram no estudo, vinte e seis estudantes de educação física do sexo masculino.

Foram divididos dois grupos, sendo que um recebeu o extrato de *Rhodiola rosea* (600mg dia) e o outro recebeu o placebo. Antes de suplementação (termo I) e após 4 semanas de suplementação (termo II), os estudantes foram submetidos a testes: psicomotores; testes de VO<sub>2</sub> pico; perfil hormonal nomeadamente, cortisol, testosterona e GH; biomarcadores do *stress* oxidativo, hidroperóxidos lipídicos, capacidade antioxidante total e superóxido dismutase; o dano muscular avaliado através dos níveis de CK.

Não houve alterações significativas na resposta hormonal entre os termos I e II. Além disso, todos os parâmetros hormonais analisados não foram afetados pela ingestão de *Rhodiola rosea* quando comparado ao tratamento com placebo.

Foi colocada a hipótese de que a ingestão de *Rhodiola rosea* poderia melhorar o desempenho de exercício físico, função cognitiva, e ainda de que poderia diminuir a resposta do sistema hipotálamo-hipófise-suprarrenal, ao *stress* provocado pelo teste ergométrico. Deste modo, E. Noreen, *et al.*(46) realizaram um ensaio duplo-cego, randomizado. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de uma dose aguda de 3mg/kg de *Rhodiola rosea*, no desempenho de exercícios de resistência, classificação da percepção do esforço, humor, função cognitiva e na produção de hormonas relacionadas ao *stress*, em mulheres jovens, ativas. O exercício teste utilizado neste estudo foi um percurso indoor, de 10km, utilizando uma bicicleta ergométrica eletrónica Velotron. Os parâmetros estudados foram a concentração sanguínea de lactato, níveis de cortisol e alfa amilase salivares, e foram

avaliados em três medições: antes do aquecimento, dois minutos após o aquecimento e dois minutos após os 10km de percurso. A avaliação da percepção do esforço foi realizada através da medição, a cada cinco minutos, durante o protocolo de exercício, usando uma escala de 10 pontos de Borg. Embora esteja descrito na literatura que a *Rhodiola rosea* possa reduzir a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal durante períodos de *stress* (47), este estudo não conseguiu encontrar um efeito deste suplemento no nível de cortisol salivar, em repouso ou após a prática de exercício. Contudo, os resultados da investigação mostraram que a ingestão de *Rhodiola rosea* por mulheres jovens, ativas, pode diminuir a percepção do esforço durante exercícios de resistência de alta intensidade, e melhorar o desempenho quando o objetivo é completar uma determinada distância no mais curto período de tempo.

### **Rhodiola rosae e níveis de CK e glicose:**

Vários estudos propõem que *Rhodiola rosea*, também conhecida como raiz dourada, potencia vários mecanismos fisiológicos, nomeadamente estimula o metabolismo, promove a utilização de ácidos gordos, apresenta função ergogénica melhorando a resistência a esforços físicos e apresenta ainda um efeito cardioprotetor.(24)(48) Neste sentido, Parisi A, Tranchita E, Duranti G, Ciminelli E, Quaranta F, Ceci R, *et al.*(48) realizaram um estudo para investigar os efeitos no desempenho físico e no perfil redox, de uma suplementação crónica, de *Rhodiola Rosea*, num grupo de atletas de competição, durante exercícios de resistência. Este estudo teve três objetivos. O primeiro objetivo do estudo consistiu em avaliar, se a ingestão de *Rhodiola rosea*, influenciava a frequência cardíaca, o teste percepção de esforço (obtido pela Escala de Borg) e determinar a função ergogénica presumida, através da análise do consumo de carboidratos e ácidos gordos livres durante exercícios exaustivos. O segundo objetivo do estudo consistiu em avaliar a influencia de *Rhodiola rosea* na homeostase e no status redox. Deste modo, mediram o status antioxidante total (TAS), níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA) e a sensibilidade dos eritrócitos ao dano oxidativo, hemólise. Finalmente, o último objetivo, foi avaliar a capacidade, da suplementação com extrato de *Rhodiola rosea*, na prevenção da resposta inflamatória induzida pelo exercício e no dano do músculo esquelético. Os indivíduos foram submetidos a uma suplementação crônica com *Rhodiola rosea* (170mg) todas as manhãs durante quatro semanas. No final deste período, os atletas foram submetidos ao primeiro teste, que consistiu num teste de exaustão cardiopulmonar, com o ciclo ergómetro a 75% do VO<sub>2</sub>máx. Foi monitorizada, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a captação de oxigênio, no início, durante e no final do teste. Foram colhidas amostras de sangue venoso, no pico do exercício e durante a recuperação (30 minutos), e amostras de sangue capilar durante a recuperação (3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 9<sup>o</sup> minutos), para medir a concentração de lactato. Após o primeiro teste, os atletas foram

submetidos a um período de *washout* durante catorze dias, seguindo-se uma ingestão crónica de placebo por um período igual, de quatro semanas. No final desse período, todos os sujeitos foram submetidos ao segundo teste, em tudo semelhante ao primeiro, sendo avaliados os mesmos parâmetros, de acordo com o protocolo descrito anteriormente. No final de cada teste, os atletas foram submetidos a uma avaliação da intensidade, fadiga e percepção de esforço durante o exercício, através da Escala de Borg (método subjetivo para avaliar o esforço durante a atividade física).

Os parâmetros de desempenho analisados, não foram afetados pela ingestão de *Rhodiola rosea* quando comparados com o tratamento placebo. Como era expectável, a glicose no sangue aumentou após a prática de exercícios exaustivos, contudo, não houve diferença no aumento do nível de glicose após a ingestão de *Rhodiola rosea* quando comparada à suplementação com placebo. No entanto, o grupo suplementado com *Rhodiola rosea*, obteve uma redução no nível de ácidos gordos livres, em repouso, quando comparados com os níveis do grupo placebo. Assim, os ácidos gordos livres diminuíram após a suplementação de *Rhodiola rosea*, no pico do exercício e após trinta minutos de recuperação, enquanto no grupo placebo não foram afetados. A suplementação com *Rhodiola rosea* reduziu ainda significativamente, o aumento dos níveis de lactato no período de recuperação. Os níveis de CK também se apresentaram reduzidos, após a suplementação com *Rhodiola rosea*, mas pelo contrário, os níveis de interleucina-6 não foram afetados. O status antioxidante total do plasma e os níveis de malondialdeído, e a resistência dos eritrócitos à hemólise foram semelhantes após a suplementação com *Rhodiola rosea* quando comparados à ingestão de placebo. Nas condições experimentais do estudo, a suplementação crónica com *Rhodiola rosea*, não influenciou a homeostase redox plasmática, em atletas que praticavam exercício extenuantes aeróbico. Após exercício físico extenuante, os níveis séricos de interleucina-6 e creatina quinase do músculo esquelético aumentam. Os investigadores deste estudo, concluíram que, uma vez que os níveis de CK foram significativamente inferiores após a ingestão de *Rhodiola rosea*, é possível concluir, que a suplementação crónica com *Rhodiola rosea* pode reduzir o dano muscular induzido pelo exercício físico.

O aumento das concentrações sanguíneas de proteína C reativa (PCR) e creatinina quinase (CK) está relacionado com lesões musculares em indivíduos não treinados após exercício físico intenso. Por isso, Abidov M, Grachev S, Seifulla RD, Ziegenfuss TN.(49) pretenderam estudar o efeito do tratamento regular com extrato de *Rhodiola rosea* nos níveis plasmáticos de PCR e CK, em indivíduos não treinados, antes e após o exercício máximo. No estudo participaram trinta e seis voluntários com idades entre 21 e 24 anos. O grupo 1 (n=12) recebeu 340mg de RHODAX (preparação contendo 30mg de substâncias ativas do extrato

de *Rhodiola rosea*) duas vezes por dia, o grupo 2 (n=12) recebeu 340mg de placebo por 30 dias antes e 6 dias após o exercício físico exaustivo. O grupo 3 (n=12) funcionou como controlo. O teste físico exaustivo foi realizado numa bicicleta ergométrica, e o teste foi interrompido após a exaustão física (ou seja, quando o voluntário não tinha capacidade de pedalar a uma taxa de 60 ciclos / min). As colheitas de sangue foram realizadas antes do estudo (trinta dias e ainda trinta minutos antes do teste ergométrico) e depois do estudo (cinco horas e cinco dias após o teste). Como era de esperar, após o teste ergométrico, os níveis de PCR e CK no sangue aumentaram sensivelmente, em todos os voluntários. No entanto, esse aumento foi menos pronunciado no grupo suplementado com *Rhodiola rosea*, ou seja, cinco horas após o exercício em bicicleta ergométrica, o nível de PCR nos grupos 2 e 3 foi quatro vezes superior, enquanto no grupo 1 aumentou apenas em duas vezes. Após cinco dias do teste, os níveis sanguíneos de PCR nos grupos 2 e 3 permaneceram aumentados, enquanto no grupo 1 não diferiu do nível inicial. O nível médio de CK no sangue aumentou significativamente após o exercício físico exaustivo, sendo que, cinco horas após os exercícios, esse parâmetro foi praticamente equivalente em todos os grupos. No entanto, cinco dias após os exercícios, a atividade da CK nos grupos 2 e 3 era quinze vezes superior ao nível inicial, enquanto que no grupo 1, o conteúdo de CK no sangue, era apenas sete vezes superior ao nível inicial. Portanto, o tratamento a longo prazo, de indivíduos não treinados, com RHODAX inibe o aumento induzido pelo exercício, dos níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios como PCR e CK. O RHODAX possui efeitos anti-inflamatórios e adaptogénicos presumivelmente duradouros.

### **Rhodiola rosea e níveis de cortisol, testosterona e GH**

Jówko E, *et al.*(43), realizaram um estudo onde investigaram os efeitos da suplementação com 600mg por dia, de *Rhodiola rosea* durante 4 semanas nos níveis de cortisol, testosterona e GH. Esta pesquisa concluiu que não houve alterações significativas em nenhum parâmetro hormonal.

E. Noreen, *et al.* (46) realizaram um ensaio que avaliou os efeitos de uma dose aguda de 3mg/kg de *Rhodiola rosea*, na produção hormonal relacionadas ao *stress* físico, em mulheres jovens. Este estudo não encontrou efeito, na suplementação com *Rhodiola rosea* nos níveis de cortisol salivar, tanto em repouso como após a prática de exercício.

Conclui-se, deste modo, que a suplementação com *Rhodiola rosea* não influencia os níveis de cortisol, testosterona e GH.

### **Rhodiola rosae e níveis de CK e glicose**

Parisi A, *et al.*(48) realizaram um estudo onde investigaram os efeitos de uma suplementação crónica, com *Rhodiola Rosea*, num grupo de atletas de competição. Os investigadores avaliaram os níveis de glicose sanguínea, e não se observou diferença após a ingestão de *Rhodiola rosea* quando comparada com placebo. No entanto, a suplementação com *Rhodiola Rosea* levou a um aumento menos acentuado dos níveis de CK.

Abidov M, *et al.*(49) pretenderam estudar o efeito do tratamento regular com extrato de *Rhodiola Rosea* (RHODAX) nos níveis plasmáticos de PCR e CK, em indivíduos não treinados. O aumento dos níveis de PCR e CK foi menos acentuado no grupo suplementado com *Rhodiola rosea*. Portanto, o tratamento a longo prazo, de indivíduos não treinados, com RHODAX inibiu o aumento induzido pelo exercício, dos níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios.

Os dois estudos que avaliariam a influencia de *Rhodiola Rosea* nos níveis plasmáticos de CK, e concluíram que o suplemento inibiu o aumento deste marcador, induzido pelo exercício. Assim, é possível concluir que a suplementação com *Rhodiola Rosea* possa ter algum efeito na redução de danos musculares. No entanto, os resultados da suplementação com *Rhodiola Rosea* não influenciaram os níveis de glicose.

### ***Withania somnifera***

Ashwagandha também conhecida como *Withania somnifera* é um suplemento adaptogénico muito utilizado na medicina *ayurvédica* para melhorar a força e a resistência muscular e melhorar a saúde geral. Neste contexto, acredita-se também que tem propriedades restauradoras da saúde, combatendo a fadiga crónica, fraqueza, impotência, senilidade e envelhecimento prematuro.(50)

As propriedades intelectuais do Ashwagandha foram investigadas em vários estudos, tendo sido identificado, num estudo realizado em 2014, efeitos positivos na redução do *stress* e da ansiedade (51) e noutra estudo efetuado posteriormente, em 2017, foi identificado um efeito positivo no aumento da memória e cognição.(52)

## 1. *Withania somnifera* indicações

### ***Withania somnifera* e nível de testosterona, DHEA-S, cortisol e estradiol:**

A nível do desempenho físico, Wankhede S, *et al.*(53) foram investigar o efeito da suplementação com *Withania somnifera* na força e recuperação muscular. Realizaram um ensaio clínico, duplo-cego, prospetivo, onde participaram cinquenta e sete indivíduos, jovens do sexo masculino, entre os 18 e 50 anos. Para tal, foram divididos dois grupos, o grupo de tratamento (29 indivíduos) e placebo (28 indivíduos). Os indivíduos no grupo de tratamento consumiram 300mg de extrato de raiz de Ashwagandha, duas vezes por dia, enquanto o grupo controlo consumiu placebo. Ambos os grupos foram submetidos a um protocolo de treino, com duração de 8 semanas, e as medições repetidas no final da oitava semana. A principal medida de eficácia do estudo foi a força muscular. As medidas secundárias de eficácia foram, o tamanho do músculo, a composição corporal, os níveis séricos de testosterona e recuperação muscular. No sentido desta revisão é importante o resultado do nível sérico de testosterona examinado neste estudo. Os níveis séricos totais de testosterona foram medidos duas vezes: uma vez dois dias após o início do estudo, e novamente, dois dias após o término do estudo. Durante as oito semanas, houve um aumento significativo do nível de testosterona no grupo de tratamento com *Withania somnifera* em relação ao grupo placebo. Este estudo concluí que a suplementação com Ashwagandha está associada a aumentos significativos na massa e força muscular, e sugere que a suplementação pode ser útil em conjunto com um programa de treino de resistência.

As hormonas esteroides, como a testosterona e DHEA, têm uma grande influência no bem-estar físico, mental e qualidade de vida. Lopresti AL, Drummond PD, Smith SJ (50) realizaram um estudo que tinha como objetivo, identificar os efeitos da suplementação com *Withania somnifera*, por um período de oito semanas, em homens com sobrepeso, numa faixa etária entre os 40 e 70 anos, com fadiga leve a moderada. Foi avaliada a influência da suplementação de Ashwagandha nos níveis plasmáticos das seguintes hormonas: testosterona, DHEA-S, cortisol e estradiol. A ingestão de Ashwagandha foi associada a um aumento de 18% dos níveis de DHEA-S e um aumento de 14,7% dos níveis de testosterona em comparação ao placebo. Não houve diferenças significativas nos níveis de cortisol e estradiol entre os grupos. Assim, a ingestão de um extrato de Ashwagandha durante oito semanas foi associada a níveis aumentados de DHEA-S e testosterona, contudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, nos níveis de cortisol e estradiol. Os autores concluíram que mais estudos, com amostras maiores, são necessários para substanciar os achados atuais.

### ***Withania somnifera* e nível de CK e glicose:**

Embora recentemente, tenham surgido alguns estudos que destacaram a potencial capacidade da suplementação com *Withania somnifera*, para melhorar as adaptações durante treinos de resistência, esses estudos, geralmente, examinavam um número relativamente pequeno de participantes ou utilizavam suplementos por períodos relativamente breves (inferiores a trinta dias).<sup>(54)</sup> Assim, Ziegenfuss TN *et al.* <sup>(54)</sup> realizaram um estudo com duração de doze semanas, com o objetivo de examinar o efeito da suplementação com um extrato aquoso, padronizado com raízes e folhas de *Withania somnifera*, Sensoril<sup>®</sup>, nas adaptações ao treino de força. Deste modo, os participantes, homens ativos entre os 18-45 anos, foram aleatoriamente divididos para receber placebo (n=19) ou 500mg de Sensoril<sup>®</sup> (n=19). Os parâmetros avaliados foram, a composição corporal (DEXA), a força muscular, a potência e a resistência. O teste consistiu num circuito de 7,5km de ciclismo. As colheitas de sangue foram realizadas inicialmente, e após as doze semanas de suplementação e treino. Nas amostras foram avaliados os seguintes parâmetros: glicose, BUN, creatinina, aspartato aminotransaminase (AST), alanina aminotransaminase (ALT), CK, lactato desidrogenase, bilirrubina total, fosfatase alcalina, triglicerídeos, colesterol total, LDL, VLDL, HDL, ácido úrico, sódio, potássio, proteínas totais, albumina, globulina, ferro, contagem celular de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Não foram encontradas diferenças, entre os grupos, tanto na composição corporal como nos parâmetros analíticos avaliados. Com a exceção de a análise química clínica, indicar um leve efeito de policitemia no grupo placebo, não foram observadas outras alterações estatística ou clinicamente relevantes. No entanto, a força máxima dos membros inferiores e superiores, foi superior no grupo suplementando com uma dose de 500mg de *Withania somnifera*, em comparação com o placebo. Além disso, a suplementação com Ashwagandha atenuou significativamente o aumento na proporção andróide / ginóide, avaliados pelo DEXA, e apenas o grupo Ashwagandha experimentou melhorias, estatisticamente significativas, na potência média de agachamento, potência de supino, pico de pressão no supino, desempenho no circuito de 7,5km de ciclismo, e nos scores de percepção de recuperação.

Em conclusão, este estudo, que avaliou a suplementação com uma dose de 500mg com um extrato de *Withania somnifera*, em combinação com um programa progressivo de treino de resistência, durante doze semanas, resultou em melhorias significativas na força máxima, dos membros inferiores e superiores, melhoria do desempenho físico e aumentos significativamente menores na proporção andróide / ginóide.

### **Withania somnifera e nível de testosterona, DHEA-S, cortisol e estradiol**

Wankhede S, *et al.*(53) investigaram o efeito da suplementação com *Withania somnifera*, durante oito semanas, nos níveis séricos de testosterona. A investigação determinou um aumento significativo do nível de testosterona no grupo suplementado com Ashwagandha em relação ao grupo placebo.

Lopresti AL, *et al.* (50) pretenderam identificar os efeitos da suplementação com *Withania somnifera*, também durante oito semanas, em homens com sobrepeso. Avaliou-se a influência da Ashwagandha nos níveis plasmáticos de testosterona, DHEA-S, cortisol e estradiol. A pesquisa concluiu que a ingestão de Ashwagandha foi associada a um aumento dos níveis de DHEA-S e um aumento dos níveis de testosterona em comparação com o grupo placebo. Contudo, a suplementação não provocou diferenças significativas entre os grupos, nos níveis de cortisol e estradiol. Os autores concluíram que são necessários mais estudos, com amostras maiores para substanciar os achados atuais, mas parece haver evidência para afirmar que a suplementação com Ashwagandha pode estar associada a aumentos significativos na massa e força muscular

### **Withania somnifera e nível de CK e glicose:**

Ziegenfuss TN *et al.* (54) realizaram um estudo de doze semanas, com o efeito de examinar a influência da suplementação com *Withania somnifera* nos níveis de glicose e CK. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nos parâmetros analíticos avaliados.

Estes estudos concluem que a suplementação com *Withania somnifera* não apresenta influência nos níveis de CK e glicose.

## ***Tribulus terrestris***

*Tribulus terrestris* é uma planta que pertence à família *Zygophyllaceae*, na medicina oriental tem variadas utilizações nomeadamente, melhorar a acuidade visual, como anticonvulsivante, diurético e afrodisíaco.

### **1. *Tribulus terrestris* composição**

A planta *Tribulus terrestris* apresenta na sua constituição saponinas, flavonoides, glicosídeos, alcaloides e taninos. A Protodioscina é a saponina dominante na *Tribulus terrestris*.(55) Presume-se que a protodioscina seja o composto eficaz que pode causar um aumento nos níveis de testosterona e nos seus derivados androgénicos, nomeadamente desidroepiandrosterona e di-hidrotestosterona.

O mecanismo proposto pelo qual a *Tribulus terrestris* pode teoricamente aumentar os níveis séricos de testosterona é através da estimulação dos recetores de androgénios no cérebro, o que faz com que a hipófise posterior aumente a secreção de hormona luteinizante, estimulando assim os testículos a sintetizar mais testosterona.(56)

A popularidade da *Tribulus terrestris* na Europa Ocidental, começou por volta dos anos 70, quando a equipa olímpica de levantamento de pesos Búlgara, descobriu as suas propriedades na hipertrofia muscular e desenvolvimento da força muscular esquelética. Como estimulador de testosterona tornou-se assim muito atrativa para atletas, como uma alternativa segura e legal, à utilização de drogas potencialmente proibidas, como esteroides anabolizantes androgénicos.

Atualmente, *Tribulus terrestris* é um suplemento com grande procura entre praticantes de exercício físico e em grande parte deve-se a campanhas de *marketing*, que associam este suplemento a ganhos de massa muscular, em curtos períodos de tempo. Tem sido sugerido por estas campanhas, que a associação de T. terrestris com um programa de treino eficaz e uma dieta rica em proteínas, permite aumentar a massa muscular magra em 3-4 semanas.(57)

*Tribulus terrestris* não está identificado especificamente como substância proibida pela WADA contudo a relação testosterona/epitestosterona na urina é a principal medida para detetar abuso na dose de testosterona.(27)

### ***Tribulus terrestris* e os níveis de testosterona, DHT, estradiol, LH, FSH, IGF-1:**

Diferentes informações têm surgido pelos fabricantes de suplementos de *Tribulus terrestris*, embora alguns afirmem que *Tribulus terrestris* não levará a um teste anti-dopping positivo, outros sugeriram que este suplemento pode aumentar a proporção de testosterona/epitestosterona na urina, o que pode colocar os atletas em risco de um teste de drogas positivo. Assim, S. Rogerson, C. Riches, C. Jennings, *et al.* (57) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado. O objetivo foi determinar o efeito do *Tribulus terrestris* na força, na massa magra e na relação testosterona/epitestosterona urinária, durante cinco semanas de treino na pré-temporada em jogadores de elite da liga de rugby. Participaram no estudo vinte e dois jogadores de elite, da liga australiana de rugby, que foram divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo que um recebeu suplementação com *Tribulus terrestris* (n=11) e o outro recebeu placebo (n=11). O suplemento de *Tribulus terrestris* (450mg) ou as cápsulas de placebo foram administradas uma vez por dia durante cinco semanas.

No final do estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos na relação testosterona/epitestosterona urinária. Concluiu-se que *Tribulus terrestris* não produziu ganhos significativos de força ou massa muscular magra, que muitos fabricantes afirmam poder experimentar dentro de cinco a vinte e oito dias. Além disso, *Tribulus terrestris* também não alterou a razão testosterona/epitestosterona urinária, logo a suplementação com *Tribulus terrestris* não coloca um atleta em risco de um teste positivo, com base no limite da razão testosterona/epitestosterona urinária da WADA de 4:1.

No sentido de investigar os efeitos de *Tribulus terrestris* na massa muscular, no dano muscular e no desempenho anaeróbico de lutadores de boxe do sexo masculino, Ma Y, Guo Z, Wang X. (58) realizaram um estudo, onde participaram quinze lutadores de boxe, do sexo masculino. Estes foram divididos em dois grupos, grupo exercício (grupo E, n=7) e o grupo exercício com suplementação de *Tribulus terrestris* (grupo E+TT, n=8). Ambos os grupos realizaram treinos de alta intensidade, durante três semanas e treinos de alto volume, novamente por mais três semanas; intervalados por um período de descanso de quatro semanas. O extrato de *Tribulus terrestris* 1250mg/dia foi administrado por via oral. Antes e no final dos dois treinos, foi avaliada a massa muscular, o desempenho anaeróbico e os indicadores sanguíneos. Os parâmetros avaliados foram os níveis plasmáticos de testosterona, di-hidrotestosterona (DHT), CK, fator de crescimento da insulina 1 (IGF-1) e proteína de ligação ao IGF-1 -3 (IGFBP-3).

Na comparação dos resultados, concluiu-se que o grupo suplementado com *Tribulus terrestris* obteve diminuição da CK plasmática e IGFBP-3 e aumento da potência média e peso corporal após o treino de alta intensidade. No treino de alto volume foi detectado apenas um aumento de IGFBP-3 e um aumento da potência média e peso corporal no grupo suplementado com *Tribulus terrestris*, em comparação com o grupo placebo. No entanto, os resultados na massa muscular, nos níveis plasmáticos de testosterona, di-hidrotestosterona (DHT) e IGF-1 não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Os autores do estudo concluíram que a toma de cápsulas de 1250mg contendo extratos de *Tribulus terrestris* não alterou a massa muscular e os níveis plasmáticos de testosterona, DHT e IGF-1. No entanto, diminuiu significativamente os danos musculares e promoveu desempenho anaeróbico de lutadores de boxe, o que pode estar relacionado com a diminuição da IGFBP-3.

Lopresti AL, et al.(50) realizaram um ensaio que estudou o efeito dos precursores de andrógenos, combinados com extratos de ervas, para melhorar a formação de testosterona e reduzir a conversão de andrógenos em estrógenos, em jovens do sexo masculino. Os participantes realizaram três dias de treino de resistência, por semana, durante oito

semanas. Receberam o placebo (n=10) ou suplemento (n=10), na primeira, na segunda, na quarta, na quinta, na sétima e na oitava semana. O suplemento (ANDRO-6) consistiu numa combinação de 300mg de androstenediona, 150mg de DHEA, 750mg de *Tribulus terrestris*, entre outros componentes. Foram avaliadas as concentrações plasmáticas de androstenediona, testosterona livre, testosterona total, estradiol, LH, FSH. As colheitas de sangue foram realizadas inicialmente, duas, cinco e oito semanas após o treino.

Após avaliação, a concentração de LH e FSH, testosterona livre e total não sofreu alterações em nenhum dos grupos. Apenas os níveis séricos de androstenediona surgiram aumentados no grupo suplementado. Assim, a ingestão de ANDRO-6 não causou aumento, a curto ou longo prazo, na concentração sérica de testosterona em homens jovens, apesar do aumento das concentrações séricas de androstenediona.

Apesar de estar descrito que *Tribulus terrestris* aumenta a concentração sérica de LH, os presentes resultados sugerem que a inclusão de *Tribulus terrestris* no ANDRO-6, não resultou em alteração da função hipotalâmico-hipofisária.

### **Tribulus terrestris e os níveis de testosterona, DHT, estradiol, LH, FSH, IGF-1**

S. Rogerson, *et al.*(57) realizaram um estudo com o objetivo de determinar o efeito da suplementação com 450mg de *Tribulus terrestris* na relação testosterona/epitestosterona urinária, durante cinco semanas de treino, em jogadores de elite da liga de rugby. No final, não foram observadas diferenças entre os grupos na relação testosterona/epitestosterona urinária. Concluiu-se também que *Tribulus terrestris* não produziu ganhos significativos de força ou massa muscular magra.

Ma Y, *et al.*(58) avaliaram a influência de um extrato com 1250mg de *Tribulus terrestris* em lutadores de boxe. Os parâmetros avaliados foram os níveis plasmáticos de testosterona, di-hidrotestosterona, CK, IGF-1 e IGFBP-3. A pesquisa concluiu que o grupo suplementado com *Tribulus terrestris* obteve diminuição da CK plasmática e IGFBP-3, no entanto, os níveis plasmáticos de testosterona, di-hidrotestosterona e IGF-1 não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. De acordo com estes resultados, concluiu-se que a suplementação com *Tribulus terrestris* pode ter efeito na diminuição dos danos musculares.

Lopresti AL, *et al.*(50) avaliaram o efeito dos precursores de andrógenos, combinados com extratos de ervas, na formação de testosterona e na redução da conversão de andrógenos em estrógenos, em jovens do sexo masculino. Os parâmetros avaliados foram as concentrações plasmáticas de androstenediona, testosterona livre, testosterona total, estradiol, LH e FSH. Os resultados concluíram que a suplementação com *Tribulus terrestris*

não produziu alterações na concentração de LH, FSH, testosterona livre e total, apesar do aumento das concentrações séricas de androstenediona.

Conclui-se assim, que a suplementação com *Tribulus terrestris* não produziu efeito em nenhum estudo nos níveis de testosterona, contudo parece causar diminuição da CK e pode ter alguma indicação na diminuição de danos musculares. No entanto, são necessários mais estudos, com amostras mais significativas para se poder afirmar com evidência.

**Tabela VI. Resumo dos estudos avaliados**

Fonte	Ano	Tipo de estudo	População		Duração	Suplemento	Tipo de exercício	Parâmetros avaliados	Resultados
			participantes	N % M*					
Zarabi L, et al. (34)	2018	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Estudantes não atletas	10 0%	8 semanas: 2 períodos de 4 semanas	Panax ginseng 100mg	Exercício de resistência de alta intensidade	Níveis plasmáticos de GH, cortisol e lactato	Sem efeito na resposta de GH, cortisol e lactato
Flanagan SD et al. (35)	2017	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Mulheres e homens saudáveis, de meia idade	19 48%	3 ciclos de 14 dias	Panax Ginseng GINST 15**	Exercício de resistência de alta intensidade	Níveis cortisol, superóxido dismutase, glutatona total, atividade antioxidante inespecífica e creatina quinase	Redução do nível de cortisol; aumento da atividade enzimática e antioxidante inespecífica
Jung HL et al.(41)	2011	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Estudantes universitários 19-22 anos	18 100%	12 dias	Ginseng coreano vermelho 20mg 3id	Corrida em passadeira ergométrica, alta intensidade	Atividade plasmática da CK, níveis de IL-6, sensibilidade à insulina	Diminuição dos níveis de CK e IL-6, glicose plasmática; redução da resposta à insulina.
Bandyopadhyay A, et al.(42)	2011	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Praticantes de corrida recreativa 20-40 anos residentes Malásia	9 100%	12 dias	Panax Ginseng 200mg id	Corrida em passadeira ergométrica, em ambiente quente e húmido	Concentrações de lactato plasmático, glicose, insulina e ácidos gordos livres durante o repouso e exercício	Sem efeito na concentração plasmática de lactato, glicose, insulina e ácidos gordos livres

\*M: Masculino; \*\*GINST-15: um suplemento de Panax ginseng fermentado por enzimas sendo um metabólito bioativo de ginsenosídeo

**Tabela VII. Resumo dos estudos avaliados**

Fonte	Ano	Tipo de estudo	População		Duração	Suplemento	Tipo de exercício	Parâmetros avaliados	Resultados
			participantes	Nº % M*					
Gaffney BT, <i>et al.</i> (36)	2001	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Atletas de resistência de alta competição 18-40 anos	30 100%	6 semanas	Panax ginseng 2000mg	Exercício de resistência	Níveis plasmáticos de cortisol, testosterona e relação testosterona/cortisol	Sem alteração dos níveis de testosterona, cortisol ou TCR
Jówko E, <i>et al.</i> (43)	2016	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Estudantes de educação física	26 100%	4 semanas	Rhodiola rosae 600mg	Exercício de resistência	Concentração plasmática de testosterona, cortisol, GH	Sem alterações na resposta hormonal
E. Noreen, <i>et al.</i> (46)	2013	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Estudantes jovens ativas	18 0%	7 dias	Rhodiola rosae 3mg/kg	Exercício de resistência	Concentração plasmática de lactato Concentração salivar de cortisol e alfa amilase	Sem efeito nos níveis de cortisol e alfa amilase salivar e nível de lactato plasmático, em repouso ou após a prática de exercício
Parisi A, <i>et al.</i> (48)	2010	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Atletas de competição	14 100%	4 semanas	Rhodiola rosae 170mg	Exercício de resistência	Nies de lactato, CK, IL-6, glicose, ácidos gordos livres, MDA**, TAS***	Sem alterações no nível de glicose, IL-6, MDA, TAS; Diminuição dos níveis de AG, CK; e de lactato

\*M: Masculino; \*\* MDA: níveis plasmáticos de malondialdeído; \*\*\*TAS: Status antioxidante total

**Tabela VIII. Resumo dos estudos avaliados**

Fonte	Ano	Tipo de estudo	População		Duração	Suplemento	Tipo de exercício	Parâmetros avaliados	Resultados
			Participantes	Nº % M*					
Abidov M, Z et al. (49)	2003	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Voluntários não treinados, saudáveis 21-24 anos	36 s/ ref	5 dias	RHODAX** 30mg 2id rr	Exercício exaustivo bicicleta ergométrica	Níveis plasmáticos CK e PCR	Elevação menos acentuada dos níveis PCR e CK após o exercício físico
Wankhede S et al. (53)	2015	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	indivíduos, entre 18 a 50 anos	57 100%	8 semanas	Withania somnifera 300mg 2id	Exercício resistência	Níveis séricos de testosterona; CK	Aumento do nível de testosterona, redução níveis de CK
Lopresti AL, et al. (50)	2019	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Indivíduos com sobrepeso entre 40-70 anos com fadiga leve a moderada	57 100%	16 semanas	Withania somnifera 21mg	-----	Níveis salivares de testosterona, DHEA-S, cortisol e estradiol	Aumento nos níveis de DHEA-S e de testosterona em comparação ao placebo. Sem alterações significativas nos níveis de cortisol e estradiol
Ziegenfuss TN et al. (54)	2018	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Indivíduos ativos entre os 18-45 anos	38 100%	12 semanas	Sensoril® *** 500mg	Progressivo de treino de resistência	Níveis de glicose, BUN, creatinina, AST, ALT, CK, LDH, Bfp total, FA, triglicérides, colesterol total, LDL, VLDL, HDL, ácido úrico, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , proteínas totais, albumina, globulina, Fe <sup>2+</sup> , contagem celular de eritrócitos, leucócitos e plaquetas.	Sem alterações nos parâmetros analíticos, comparado com o grupo placebo

\*M: Masculino; \*\* RHODAX: preparação contendo 30 mg de substâncias ativas do extrato de *R. rosea*; \*\*\* Sensoril® extrato aquoso padronizado com raízes e folhas de *Withania somnifera*

**Tabela IVIII. Resumo dos estudos avaliados**

Fonte	Ano	Tipo de estudo	População		Duração	Suplemento	Tipo de exercício	Parâmetros avaliados	Resultados
			Participantes	Nº % M*					
S. Rogerson, <i>et al</i> (57)	2015	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	jogadores de elite da liga australiana de rugby	22 100%	5 semanas	Tribulus terrestri 450 mg id		Força muscular, massa magra; relação testosterona / epitestosterona urinária	Sem alterações na força e massa muscular magra; não alterou a razão testosterona/epitesterona urinária
Ma Y, <i>et al.</i> (58)	2015	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	lutadores de boxe	15 100%	10 semanas	Tribulus terrestri 1250 mg id	Treino de alta intensidade	Massa muscular; Desempenho anaeróbico; Níveis plasmáticos de testosterona, DH, IGF-1 IGFBP-3	Sem alteração na massa muscular e nos níveis plasmáticos de testosterona, DHT e IGF1, diminuição da CK plasmática e IGFBP-3
Lopresti AL, <i>et al.</i> (50)	2000	Duplo cego Randomizado Controlado por placebo	Individuos jovens saudáveis	30 100%	8 semanas	ANDRO-6 ** Tribulus terrestri 750mg id	Treino de resistência	Níveis de testosterona total, testosterona livre, androstenediona, estradiol, LH, FSH	Sem alterações nas concentrações plasmáticas de androstenediona, testosterona livre, testosterona total, estradiol, LH, FSH

\*M: Masculino; \*\* ANDRO-6: 00mg de androstenediona, 150mg de DHEA, 750mg de Tribulus terrestri, entre outros componentes

## Conclusão

Esta revisão, relativamente à suplementação com *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera*, *Tribulus terrestris* e *Panax ginseng*, leva à conclusão que são necessários mais estudos, para se determinar com mais certeza o nível de evidencia na influência da resposta hormonal ao exercício físico.

Estes resultados dos estudos não são suficientes e podem dever-se a uma série de problemas metodológicos. O tamanho pequeno das amostras estudadas, duração variada do tratamento, combinação dos suplementos com outras substâncias, falta de dados, ou dificuldade em garantir que os participantes nos estudos, realmente cumpram a ingestão adequada do suplemento, são alguns dos fatores que nos levam a esta conclusão.

**Tabela IX.** Recomendações gerais adaptogénicos

Suplemento	Protocolo de toma	Ação potencial	Nível de evidência	Efeitos secundários
<b><u>Panax ginseng</u></b>	200-400mg	↓Glicose	Reduzido (32,42)	Náuseas Vómitos Diarreia Caibras (59)
		↓ Lactato	Reduzido (42)	
		↓ CK	Reduzido (41)	
		↑ Perfil antioxidante	Elevado (60)	
		↑ Nível de testosterona	Reduzido (36)	
		↑ Desempenho físico	Reduzido (59)	
<b><u>Rhodiola rosea</u></b>	50mg	↓Fadiga	Moderado (61,62)	Não relevantes (62)
		↓ Lactato	Reduzido (48)	
		↓ CK	Reduzido (48)	
		↓ Perceção do esforço	Reduzido (48)	
<b><u>Withania somnifera</u></b>	300-500 mg	↓ Cortisol	Moderado (50,63)	↑ Eritropoiese (in vitro) (64)
		↑ Nível de testosterona	Moderado (50,53)	
		↓ Glicose	Moderado (53,54,65)	
		↓ Fadiga	Moderado (50,63)	
<b><u>Tribulus terrestris</u></b>	200-450mg	↑ Nível de testosterona	Reduzido (57,66)	Toxicidade renal (67)

↓ Diminuição ↑ Aumento

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1.</b> Ação das catecolaminas .....	10
<b>Figura 2.</b> Ação do glucagon .....	11
<b>Figura 3.</b> Ação da insulina .....	13
<b>Figura 4.</b> Ação do cortisol .....	14
<b>Figura 5.</b> Ação da GH.....	15
<b>Figura 6.</b> Fatores que estimulam a secreção de GH.....	16
<b>Figura 7.</b> Síndrome de adaptação geral.....	20
<b>Figura 8.</b> Nível qualitativo de desempenho na presença de adaptogênicos.....	21
<b>Figura 9.</b> Nível qualitativo de desempenho na presença de estimulante do SNC .....	21

## **Lista de Tabelas**

<b>Tabela I.</b> Ação da testosterona .....	18
<b>Tabela II.</b> Resposta hormonal durante o exercício físico .....	18
<b>Tabela III.</b> <i>Comparação da ação de estimulantes e adaptogênicos [Adaptado de (24)] ....</i>	22
<b>Tabela IV.</b> Adaptogênicos .....	23
<b>Tabela V.</b> Ginsenosídeos.....	26
<b>Tabela VI.</b> Resumo dos estudos avaliados .....	45
<b>Tabela VII.</b> Resumo dos estudos avaliados .....	46
<b>Tabela IX.</b> Resumo dos estudos avaliados .....	48
<b>Tabela XI.</b> Recomendações gerais adaptogênicos .....	49

## **Agradecimentos**

Em primeiro agradecer ao Dr. Alexandre Rebelo-Marques, pela sua orientação e disponibilidade demonstrada; por ter acreditado nas minhas capacidades, e dado todo o apoio necessário para que esta tese se concretizasse. Agradeço ainda o tema do trabalho, que sempre me aliciou, o que me fez conseguir ultrapassar as dificuldades.

Ao Dr. Vítor Hugo Teixeira, pela sua disponibilidade, por todos os sábios conselhos e resolução de dúvidas e apoio na elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Renato Andrade pela sua disponibilidade e por toda a ajuda.

A todos os docentes que contribuíram para a minha formação e me deram todas as ferramentas necessárias para esta pesquisa; que me motivaram para crescer como aluna e como futura médica, e me incentivaram a gostar ainda mais da Medicina.

A todos os amigos e colegas que direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração do presente estudo, pela paciência e força que prestaram em todos os momentos. Especialmente à minha amiga de todas as horas, Sara Carneiro, que esteve sempre presente, por me incentivar e motivar no decorrer do curso, e por toda a ajuda e força para a concretização deste trabalho. À Débora Monteiro por todos os momentos e toda a ajuda sempre que necessitei.

Ao meu namorado Ricardo, que não tenho como agradecer por toda a sua paciência, compreensão e ajuda prestada durante todo o curso. Pela especial capacidade de me acalmar e fazer ultrapassar os problemas sempre com um sorriso.

À minha família, sem eles nada disto seria possível, são o meu maior suporte. À minha irmã por ser a melhor pessoa do mundo e a pessoa com quem eu posso contar.

À minha avó Emília, que suscitou em mim o gosto pela medicina e a ajuda ao próximo. Que me transmitiu tantos valores e ensinamentos que nunca poderei agradecer.

## Referências

1. Pokrywka A, Obmiński Z, Malczewska-Lenczowska J, Fijałek Z, Turek-Lepa E, Grucza R. Insights into supplements with tribulus terrestris used by athletes. *J Hum Kinet.* 2014;41(1):99–105.
2. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary supplements: Regulatory challenges and research resources. *Nutrients.* 2018;10(1):1–24.
3. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-Performance Athlete. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* [Internet]. 2018;28(2):104–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29589768>
4. Binns CW, Lee MK, Lee AH. Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary Supplements. *Annu Rev Public Health.* 2018;39(1):403–20.
5. Senchina DS, Shah NB, Doty DM, Sanderson CR, Hallam JE. Herbal supplements and athlete immune function - What's proven, disproven, and unproven? *Exerc Immunol Rev.* 2009;15:66–106.
6. Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvacić G, Hayes LD, Milic M, et al. Herbal medicine for sports: A review. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):1–14.
7. Anne D, Frca B. Physiological effects of exercise. 2004;4(6):185–8.
8. Kraemer WJ, Ratamess NA, Nindl BC. Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2017;122(3):549–58.
9. West DWD, Phillips SM. Anabolic processes in human skeletal muscle: Restoring the identities of growth hormone and testosterone. *Phys Sportsmed.* 2010;38(3):97–104.
10. Mangine GT, Hoffman JR, Gonzalez AM, Townsend JR, Wells AJ, Jajtner AR, et al. Exercise-Induced hormone elevations are related to muscle growth. *J Strength Cond Res.* 2017;31(1):45–53.
11. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sport Med.* 2008;38(5):401–23.
12. Canali ES, Kruegel LF. Respostas Hormonais ao Exercício. *Rev Paul Educ Fís.* 2001;15(2):141–53.
13. Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschöp MH. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(12):689–97.

14. John E. Hall. Guyton and Hall textbook of medical physiology 13th edition.
15. Squires RW. Essentials of Exercise Physiology. Vol. 70, Mayo Clinic Proceedings. 1995. 104 p.
16. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal Responses and Adaptations to Resistance Exercise and Training. 2005;35(4):339–61.
17. JR. CEM, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. 2008;
18. Hoffman JR, Kraemer WJ, Bhasin S, Storer T, Ratamess NA, Haff GG, et al. Position stand on Androgen and human growth hormone use. J of Strength Cond Res. 2009;23(August):1–59.
19. Ollyver B, Oliveira P De, Henrique L, Aguiar F De, Francisco J, Junio V, et al. Respostas hormonais ao exercício físico : uma revisão das alterações na testosterona e cortisol Respostas hormonais ao exercício físico : uma revisão das alterações na testosterona e cortisol Hormonal responses to physical exercise : a review of changes i. 2014;(November).
20. Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. Vol. 6, Phytomedicine. 1999. p. 287–300.
21. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. Ann N Y Acad Sci. 2017;1401(1):49–64.
22. European Medicines Agency. Reflection paper on the adaptogenic concept. Eur Med Agency Eval Med Hum Use [Internet]. 2008;(May):6. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
23. Liao L, He Y, Li L, Meng H, Dong Y, Yi F, et al. A preliminary review of studies on adaptogens : comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng - like herbs used worldwide. 2018;1–12.
24. Panossian A, Wagner H. Stimulating Effect of Adaptogens : An Overview with Particular Reference to their Efficacy following Single Dose Administration. 2005;838(September):819–38.
25. Thevis M, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W. Stimulants and Doping in Sport. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(1):89–105.
26. Gheorghiev MD, Hosseini F, Moran J, Cooper CE. Effects of pseudoephedrine on parameters affecting exercise performance: a meta-analysis. Sport Med - Open.

- 2018;4(1).
27. World Anti-Doping Agency. Prohibited List Wada 2019. World Anti-Doping Code. 2019;(January).
  28. Jia L, Zhao Y. Current evaluation of the millennium phytomedicine--ginseng (I): etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. *Bone*. 2012;23(1):1–7.
  29. Chen CK, Muhamad AS, Ooi FK. Herbs in exercise and sports. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2012;31(1):1–7.
  30. Kim JH, Yi YS, Kim MY, Cho JY. Role of ginsenosides, the main active components of *Panax ginseng*, in inflammatory responses and diseases. *J Ginseng Res* [Internet]. 2017;41(4):435–43.
  31. Allen JD, McLung J, Allen JD, Nelson AG, Welsch M. Ginseng supplementation does not enhance healthy young adults' peak aerobic exercise performance. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(5):462–6.
  32. Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Single doses of *Panax ginseng* (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. *J Psychopharmacol*. 2005;19(4):357–65.
  33. HOFMANN H, HELD-HORNBOGEN U, VOIGT PG. *Panax ginseng*. *Pharmazie*. 2009;14(11):560–3.
  34. Zarabi L, Arazi H, Izadi M. The effects of *Panax ginseng* supplementation on growth hormone, cortisol and lactate response to high-intensity resistance exercise. *Biomed Hum Kinet*. 2018;10(1):8–14.
  35. Flanagan SD, Dupont WH, Caldwell LK, Hardesty VH, Barnhart EC, Beeler MK, et al. The Effects of a Korean Ginseng, GINST15, on Hypo-Pituitary-Adrenal and Oxidative Activity Induced by Intense Work *Stress*. *J Med Food*. 2018;21(1):104–12.
  36. Gaffney BT, Hugel HM, Rich PA. The effects of *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng* on steroidal hormone indices of *Stress* and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. *Life Sci*. 2001;70(4):431–42.
  37. Barron JL, Noakes TD, Levy W, Smith C, Millar RP. Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(4):803–6.
  38. Wagner H, Norr H, Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine*. 1994;1(1):63–76.
  39. J.-L. CROISIER, G. CAMUS, I. VENNEMAN, G. DEBY-DUPONT, A. JUCHME, J.-M.

- CRIELAARD, C. DEBY, MD, And J. DUCHATEAU, MD, PhD5Corosier J -I. Exercise-Induced Muscle Damage and Interleukin 6 Production. *Muscle Nerve*. 1999;6(February):208–12.
40. Kirwan JP, Hickner RC, Yarasheski KE, Kohrt WM, Wiethop B V., Holloszy JO. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J Appl Physiol*. 1992;72(6):2197–202.
  41. Jung HL, Kwak HE, Kim SS, Kim YC, Lee C Do, Byurn HK, et al. Effects of panax ginseng supplementation on muscle damage and inflammation after uphill treadmill running in humans. *Am J Chin Med*. 2011;39(3):441–50.
  42. Bandyopadhyay A, Ping FW on. C, Keong CC he. Effects of acute supplementation of caffeine and Panax ginseng on endurance running performance in a hot and humid environment. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2011;40(1–2):63–72.
  43. Jówko E, Sadowski J, Długołęcka B, Gierczuk D, Opaszowski B, Cieśliński I. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative *Stress* biomarkers in healthy men. *J Sport Heal Sci*. 2018;7(4):473–80.
  44. Walker TB, Robergs RA. Does *Rhodiola rosea* possess ergogenic properties? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2006;16(3):305–15.
  45. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine [Internet]*. 2010;17(7):481–93.
  46. Noreen EE, Buckley JG, Lewis SL, Brandauer J, Stuempfle KJ. The effects of an acute dose of *Rhodiola rosea* on endurance exercise performance. *J Strength Cond Res 2013 Natl Strength Cond Assoc*. 2013;27(3):839–47.
  47. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea* in Traditional Medicine. *J Am Bot Counc*. 2002;(January 2002).
  48. Parisi A, Tranchita E, Duranti G, Ciminelli E, Quaranta F, Ceci R, et al. Effects of chronic *Rhodiola Rosea* supplementation on sport performance and antioxidant capacity in trained male: Preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness*. 2010;50(1):57–63.
  49. Abidov M, Grachev S, Seifulla RD, Ziegenfuss TN. Extract of *Rhodiola rosea* radix reduces the level of C-reactive protein and creatinine kinase in the blood. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(1):63–4.
  50. Lopresti AL, Drummond PD, Smith SJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-

- Controlled, Crossover Study Examining the Hormonal and Vitality Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in Aging, Overweight Males. *Am J Mens Health*. 2019;13(2).
51. Pratte MA, Nanavati KB, Young V, Morley CP. An alternative treatment for anxiety: A systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic Herb Ashwagandha (*Withania somnifera*). *J Altern Complement Med*. 2014;20(12):901–8.
  52. Choudhary D, Bhattacharyya S, Bose S. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions. *J Diet Suppl [Internet]*. 2017;14(6):599–612.
  53. Wankhede S, Langade D, Joshi K, Sinha SR, Bhattacharyya S. Examining the effect of *Withania somnifera* supplementation on muscle strength and recovery: A randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr [Internet]*. 2015;12(1):1–11.
  54. Ziegenfuss TN, Kedia AW, Sandrock JE, Raub BJ, Kerksick CM, Lopez HL. Effects of an aqueous extract of *withania somnifera* on strength training adaptations and recovery: The STAR trial. *Nutrients*. 2018;10(11):1–18.
  55. Chhatre S, Nesari T, Somani G, Kanchan D, Sathaye S. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacogn Rev*. 2014;8(15):45–51.
  56. Qureshi A, Naughton DP, Petroczi A. A systematic review on the herbal extract *tribulus terrestris* and the roots of its putative aphrodisiac and performance enhancing effect. *J Diet Suppl*. 2014;11(1):64–79.
  57. Rogerson S, Riches CJ, Jennings C, Weatherby RP, Meir RA, Marshall-Gradisnik SM. The effect of five weeks of *Tribulus terrestris* supplementation on muscle strength and body composition during preseason training in elite rugby league players. *J Strength Cond Res*. 2007;18(1):53–8.
  58. Ma Y, Guo Z, Wang X. *Tribulus terrestris* extracts alleviate muscle damage and promote anaerobic performance of trained male boxers and its mechanisms: Roles of androgen, IGF-1, and IGF binding protein-3. *J Sport Heal Sci [Internet]*. 2017;6(4):474–81.
  59. Lee NH, Son CG. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy and Safety of Ginseng. *JAMS J Acupunct Meridian Stud [Internet]*. 2011;4(2):85–97.
  60. Kim HG, Yoo SR, Park HJ, Lee NH, Shin JW, Sathyanath R, et al. Antioxidant effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in healthy subjects: A randomized, placebo-controlled

- clinical trial. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(9):2229–35.
61. Bock K De, Eijinde BO, Ramaekers M, Hespel P. Acute *Rhodiola rosea* intake can improve endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2004;53(9):1689–99.
  62. Hung SK, Perry R, Ernst E. The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: A systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine* [Internet]. 2011;18(4):235–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.014>
  63. Auddy B, Hazra J, Mitra A, Abedon B, Ghosal S. A Standardized *Withania Somnifera* Extract Significantly Reduces *Stress-Related* Parameters in Chronically *Stressed* Humans: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Am Nutraceutical Assoc* [Internet]. 2008;11(1):50–6.
  64. Jilani K, Lupescu A, Zbidah M, Shaik N, Lang F. Withaferin A-stimulated Ca<sup>2+</sup> entry, ceramide formation and suicidal death of erythrocytes. *Toxicol Vitr* [Internet]. 2013;27(1):52–8.
  65. Raut AA, Rege NN, Tadvi FM, Solanki P V., Kene KR, Shirolkar SG, et al. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) in healthy volunteers. *J Ayurveda Integr Med*. 2012;3(3):111–4.
  66. Roaiah MF, Elkhayat YI, Saleh SFGED, Abd El Salam MA. Prospective Analysis on the Effect of Botanical Medicine (*Tribulus terrestris*) on Serum Testosterone Level and Semen Parameters in Males with Unexplained Infertility. *J Diet Suppl*. 2017;14(1):25–31.
  67. Talasaz AH, Abbasi MR, Abkhiz S, Dashti-Khavidaki S. *Tribulus terrestris*-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3792–3.