



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006



PLANTAS ADAPTÓGENAS

■ Fúlvio Rieli Mendes • Mestre em Psicobiologia e Doutor em Ciências pela UNIFESP e pesquisador do CEBRID - Departamento de Psicobiologia - UNIFESP.

*Correspondência para Fúlvio Rieli Mendes - Endereço: Departamento de Psicobiologia, UNIFESP - R. Botucatu, 862 - Ed. Ciências Biomédicas (1º andar), CEP 04023-062, São Paulo, SP. Tel.: (11) 2149-0155; fax: (11) 5084-2793. E-mail: fulvio@psicobio.epm.br

Data de submissão: 02/08/06

Plantas adaptógenas

O termo adaptógeno ou resistógeno, como também costuma ser chamado, surgiu na ex-União Soviética para classificar plantas ou outras substâncias utilizadas cronicamente visando a manutenção do bom funcionamento do organismo. Este tipo de emprego é comum em países do leste asiático como China, Índia, Coreia e Japão, como parte de suas medicinas tradicionais onde muitas plantas são usadas visando manter um estado de bem-estar físico e psíquico (Fulder, 1980a; Wahlström, 1987; Davydov & Krikorian, 2000; Chan, 2005). Embora tal prática seja milenar, os princípios da medicina tradicional asiática continuam desconhecidos por grande parte da população ocidental, incluindo as comunidades médica e científica (Dahanukar & Thatte, 1997; Chan, 2005).

Em 1947 o cientista russo Nikolai Lazarev definiu os adaptógenos como “uma classe de substâncias que aumenta um estado de resistência inespecífica do organismo, após contato com fatores estressores diversos, promovendo um estado de adaptação à situação excepcional” (Brekhman & Dardymov, 1969). Israel Brekhman, seu sucessor, estabeleceu que uma planta deveria obedecer a três requisitos para ser considerada um adaptógeno (Brekhman & Dardymov, 1969):

1. Ser inócua e não influenciar no funcionamento normal do organismo mais que o necessário. Isto significa que, em um indivíduo saudável e não submetido a estresse, um adaptógeno não deveria produzir efeitos.

2. Mostrar uma atividade não específica, isto é, aumentar o poder de resistência do organismo em relação a agentes nocivos de natureza física (calor, frio, variações de pressão, etc.), química (venenos e substâncias tóxicas) e biológica (vírus e bactérias).



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

“
A Síndrome de
Adaptação Geral (SAG)
é a própria resposta
ao estresse e pode ser
dividida em três fases:
**alarme, resistência
e exaustão.**”

3. Ter uma influência normalizadora ou estabilizadora sobre o organismo, independente da direção da mudança do estado patológico prévio (por exemplo, pode aumentar a resistência tanto ao calor como ao frio).

Embora estes critérios continuem sendo citados, atualmente eles são questionados, dados os avanços sobre o tema que evidenciam, entre outros pontos, que adaptógenos podem sim promover alterações bioquímicas em indivíduos saudáveis. Além disso, da forma como são colocados, tais conceitos são considerados vagos e imprecisos (Davydov & Krikorian, 2000).

Recentemente, um grupo liderado por Hildebert Wagner e Alexander Panossian, da Alemanha e Armênia, respectivamente, propôs como definição que “os adaptógenos são biorreguladores naturais que aumentam a habilidade do organismo em adaptar-se a fatores ambientais e evitar danos decorrentes destes fatores” (Panossian *et al.*, 1999a).

Os adaptógenos são melhor compreendidos com base na “Síndrome de Adaptação Geral” (SAG) proposta pelo famoso endocrinologista húngaro Hans Selye (Selye, 1937; 1938) que definiu o estresse como um estado de perturbação da homeostase, que evoca no organismo um conjunto de reações bem características, independente da natureza do estímulo estressor. Tais alterações foram denominadas de SAG, que é a própria resposta ao estresse e pode ser dividida em três fases (Selye, 1937):

- 1) Alarme - resposta imediata do organismo ao estresse que se caracteriza pela estimulação do sistema simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal;
- 2) Resistência – estado em que o indivíduo consegue responder adequadamente ao estressor, sem grandes prejuízos para o funcionamento de seu organismo;
- 3) Exaustão - quando a duração e ou a intensidade do estresse é muito grande, não é mais possível responder de modo adequado ao estressor, e o organismo fica sujeito a danos que incluem descontrole hormonal e redução acentuada do funcionamento do sistema imunológico, entre outros.

O grande mérito dos adaptógenos é otimizar a resposta do organismo ao estresse, diminuindo as reações negativas da fase de alarme e eliminando, ou pelo menos, amenizando, o estabelecimento da fase de exaustão (Wagner *et al.*, 1994; Wagner, 1995; Rege *et al.*, 1999).

Mas não é só no combate ao estresse e seus danos que os adaptógenos são indicados. Conforme foi dito, eles são normalmente empregados de forma crônica visando a manutenção de um estado saudável, ou utilizados para melhorar ou atenuar alguns distúrbios e moléstias decorrentes do envelhecimento, como déficits de memória e atenção, cansaço e fraqueza geral, impotência sexual, etc (Wahlström, 1987; Russo, 2001). Podem ainda ser usados por pessoas sadias não apenas visando a um efeito profilático, mas, para melhorar o desempenho físico e cognitivo (Wagner *et al.*, 1994;



Rege *et al.*, 1999), embora a capacidade dos adaptógenos de melhorar o desempenho de indivíduos normais seja questionada (Russo, 2001).

Dentro desse raciocínio, pode-se classificar uma planta como potencialmente adaptógena quando ela é usada popularmente com finalidades profiláticas e não curativas, como tônica, fortificante, etc. A **Tabela 1** traz uma relação das principais plantas adaptógenas, indicando a família e a parte utilizada.

Nome científico	Nomes populares	Família	Parte empregada
<i>Bryonia alba</i>	-	Cucurbitaceae	raiz
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	ginseng siberiano, taiga, eleuthero	Araliaceae	raiz
<i>Ginkgo biloba</i>	ginco	Ginkgoaceae	folhas
<i>Panax ginseng</i>	ginseng coreano	Araliaceae	raiz
<i>Panax quinquefolium</i>	ginseng americano	Araliaceae	raiz
<i>Rhodiola rosea</i>	raiz do Ártico, raiz de ouro	Crassulaceae	raiz
<i>Schizandra chinensis</i>	-	Schisandraceae	frutos
<i>Withania somnifera</i>	ginseng indiano, "ashwagandha", "winter cherry"	Solanaceae	raiz

Tabela 1: algumas das plantas adaptógenas mais conhecidas no mundo.

O Brasil possui em sua flora inúmeras plantas que, ao invés de serem indicadas para uma moléstia específica, são empregadas para os mesmos propósitos descritos aos adaptógenos, genericamente chamadas de tônicas ou fortificantes (Carlini, 1991). Alguns dos exemplos mais conhecidos são o guaraná (*Paullinia cupana*), a muirapuama (*Ptychopetalum olacoides*) e a pfáfia (*Pfaffia sp.*).

Mecanismos de ação

Uma característica que distingue os adaptógenos da maioria dos agentes farmacológicos, é a ausência de um mecanismo de ação bem conhecido e delineado. Enquanto a grande maioria das "classes de drogas" possui sítios de ação específicos ou vias de atuação bem estabelecidas, os adaptógenos parecem atuar por meio de diferentes sistemas, sendo o conjunto destas ações responsável pelos seus efeitos benéficos e protetores (Wagner *et al.*, 1994; Carlini, 1991; 2003).

Sabe-se, por exemplo, que os adaptógenos podem agir aumentando a capacidade do organismo em responder a estímulos estressores ativando e /



“ Em situações de estresse crônico, os adaptógenos agiriam por reestabelecer o funcionamento do eixo, fazendo com que a liberação de mais hormônios de estresse fosse freada pelo mecanismo de "feed back" negativo .”

ou desativando mediadores da resposta ao estresse, como corticosteróides, catecolaminas e o óxido nítrico (Panossian *et al.*, 1999a; Rege *et al.*, 1999). Ainda, podem apresentar, de maneira inespecífica, atividade antioxidante, imunomodulatória, hipoglicêmica, hipocolesterolêmica, entre outras (Baranov, 1982; Panossian *et al.*, 1999a; Rege *et al.*, 1999; Davydov & Krikorian, 2000).

Entre as diferentes atividades citadas, a modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), provavelmente seja a mais estudada, e parece ser um dos principais mecanismos de ação dos adaptógenos. Ao que parece, estes não apenas modulam o funcionamento do eixo sob condições de estresse, como também agem por si só, estimulando agudamente a produção de corticosterona e modificando levemente os níveis basais desse hormônio que se estabilizam após certo tempo de administração (Breckman & Dardymov, 1969; Wagner, 1995; Panossian *et al.*, 1997, 1999a, 1999b). Neste caso, o adaptógeno é descrito como um suave “pró-estressor” que agiria benéficamente, aumentando a mobilização de fontes energéticas e prevenindo a necessidade de uma reação mais brusca em resposta ao estresse (Wagner *et al.*, 1994; Panossian *et al.*, 1999a, 1999b; Kimura & Sumiyoshi, 2004). Em situações de estresse crônico, os adaptógenos agiriam por reestabelecer o funcionamento do eixo, fazendo com que a liberação de mais hormônios de estresse fosse freada pelo mecanismo de “feed back” negativo (**Figura 1**).

Um segundo sistema que parece desempenhar importante papel no conjunto das ações positivas dos adaptógenos é o sistema imunológico. Ação imunoestimulante foi descrita para uma série de plantas consideradas adaptógenas, tais como: *Eleutherococcus senticosus*, *Bryonia alba*, *Withania somnifera*, *Ocimum sanctum* e o próprio *Panax ginseng* (Wagner, 1995; Panossian *et al.*, 1997; Attele *et al.*, 1999; Davydov & Krikorian, 2000; Kimura & Sumiyoshi, 2004; Mediratta *et al.*, 2002; Amaryan *et al.*, 2003; Anônimo, 2004).

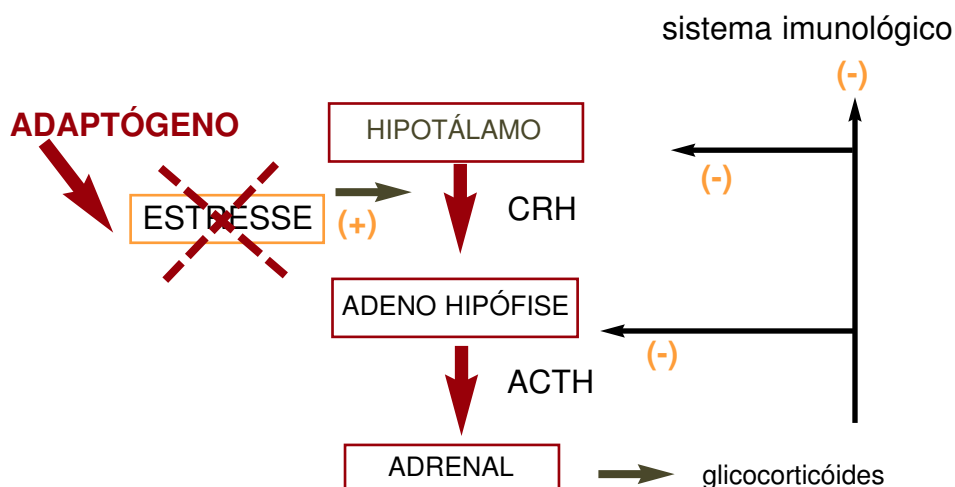


Figura 1: modulação do eixo HPA pelos adaptógenos durante a resposta ao estresse. O estresse crônico provoca aumento da liberação de CRH e ACTH mesmo sob níveis já elevados de glicocorticóides (quebra do mecanismo de feed back negativo). Os adaptógenos amenizam o efeito do estresse, fazendo com que o mecanismo de feed back seja restaurado.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

“
Somado a isto, evidências apontam que a administração de adaptógenos favorece o processo de transcrição protéica, especialmente em momentos quando uma maior quantidade de energia é requerida.”

Evidências indicam que os sistemas imunológico, simpatoadrenal, neuroendócrino e o eixo HPA (sistema de estresse) possuem diversos mecanismos em comum, com efeitos sobre órgãos-alvo comuns. De fato, existem várias conexões entre esses sistemas, bem como mediadores em comum (Brown *et al.*, 1990; Kvetnansky *et al.*, 1995; Sternberg, 2001; Carrasco & Van de Kar, 2003; McEwen & Lasley, 2003).

Estudos demonstram que, semelhante ao que ocorre com os corticosteróides, tanto o exercício físico como os adaptógenos promovem um aumento dos níveis basais de NO (Panossian *et al.*, 1999c). Este estudo mostrou que a prática de exercícios intensos promoveu aumento imediato do NO salivar em atletas tomando placebo, mas não em atletas tomando *Schizandra chinensis* ou *Bryonia alba*, duas plantas adaptógenas. A interpretação dos autores é que a normalização de níveis mais elevados de NO induzidos pelas plantas adaptógenas ajudaria a adaptar o organismo à carga mais intensa de exercícios.

Somado a isto, evidências apontam que a administração de adaptógenos favorece o processo de transcrição protéica, especialmente em momentos quando uma maior quantidade de energia é requerida, ou na recuperação dos processos anabólicos, após a glicogênese e lipogênese, portanto, nas fases de alarme e exaustão da resposta ao estresse. Contudo, a propriedade dos adaptógenos de estimular a síntese de RNA não é suficiente para aumentar por si só a capacidade de trabalho. A ativação da enzima hexoquinase e a regulação de outras etapas da glicólise pelos adaptógenos durante o estresse parecem somar-se ao aumento da síntese protéica, como medidas que contribuiriam para o aumento do desempenho (Panossian *et al.*, 1999a).

Outro efeito que certamente contribui para o conjunto de ações dos adaptógenos é sua atividade antioxidante. Embora nem todas as plantas tidas como adaptógenas tenham uma atividade antioxidante bem demonstrada, é inegável que este efeito pode colaborar para a manifestação dos efeitos positivos de muitas delas (Panossian *et al.*, 1999a).

Sabe-se do papel dos antioxidantes na prevenção de doenças neurodegenerativas e relacionadas à idade (Coyle & Puttfarcken, 1993; Harman, 1994; Hiramatsu & Komatsu, 1999; Montine *et al.*, 2002; Moosmann & Behl, 2002; Di Matteo & Esposito, 2003), o que reforça a importância dessa atividade nas plantas adaptógenas, comumente utilizadas para atenuar os déficits decorrentes do envelhecimento. Como exemplo, pode-se citar a *Ginkgo biloba* (Droy-Lefaix & Packer, 1999; Bridi *et al.*, 2001), a *Schizandra chinensis* (Ko *et al.*, 1995) e o *Eleutherococcus senticosus* (Lin & Huang, 2000), três plantas com considerável ação antioxidante.

Diferenças entre adaptógenos e outros agentes farmacológicos

Conforme dito anteriormente, os adaptógenos constituem uma classe à parte de agentes farmacológicos, dadas suas ações inespecíficas, o que dificulta sua classificação dentro de um único grupo. Contudo, por sua semelhança com algumas classes farmacológicas conhecidas é importante apontar certas diferenças que as distinguem.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Estimulantes: podem ser usados para aumentar o desempenho físico e cognitivo, neste último caso mais relacionado com a vigília e atenção. Contudo, seu efeito é temporário, ou seja, a administração contínua de um estimulante não consegue oferecer ao organismo um aumento constante da capacidade de trabalho, e após um período inicial de melhora segue-se uma fase de marcante queda de desempenho em relação ao nível inicial (Panossian *et al.*, 1999a).

Nootrópicos: são drogas que agem melhorando as funções cognitivas por mecanismos variados que não são bem conhecidos. Apesar disso, seus efeitos sobre a memória, atenção e concentração são bem demonstrados (Benešová, 1994; Giovannini *et al.*, 1997). Ao contrário dos adaptógenos, as drogas nootrópicas não promovem um aumento do desempenho físico ou da resistência ao estresse (Wagner *et al.*, 1994).

Imunoestimulantes: são compostos que aliciam um aumento da resistência do organismo frente a bactérias, infecções virais e inflamações, de uma maneira não específica (Wagner *et al.*, 1994). Em relação ao modo de ação, os imunoestimulantes atuam por meio da influência primária sobre o sistema imunológico celular e humoral, enquanto os adaptógenos agem interferindo simultaneamente nos sistemas imunológico e endócrino, aumentando o poder de resistência do organismo contra agentes de natureza física, química ou biológica (Wagner, 1995). Há ainda que considerar que os imunoestimulantes são efetivos tanto profilaticos como terapêuticos, enquanto os adaptógenos teriam sua recomendação limitada ao uso

Figura 2: vista geral de uma plantação de *Panax ginseng* (abaixo) e detalhe da raiz (acima).



<http://www.ordinace.cz/clanek/zensen/>



<http://www.bryansk.ru/ginseng/>

preventivo, em situações de estresse (Wagner, 1995).

Compostos anabólicos: assemelham-se aos adaptógenos por ativarem o metabolismo, promovendo a síntese de ácidos nucleicos e proteínas, mas costumam induzir um aumento da massa muscular, o que não ocorre com o uso de adaptógenos. Não possuem efeitos benéficos sobre a cognição.

Como se vê, os adaptógenos possuem características múltiplas que lembram o perfil de outras substâncias, porém cada uma delas tem efeitos mais específicos, com pouca ou nenhuma interferência em outros sistemas. Os adaptógenos agem de maneira inespecífica, por meio de uma série de ações não conhecidas para outra classe de agentes farmacológicos.

Exemplos de plantas adaptógenas

Panax ginseng C. A. Mey.

Dentre as plantas adaptógenas conhecidas, sem dúvida, o melhor exemplo é o ginseng coreano (**Figura 2**) ou, simplesmente, ginseng (*Panax ginseng*), erva da família Araliaceae, cujas raízes são empregadas na medicina tradicional chinesa há milênios (Court, 1985). O próprio nome do ginseng dá uma idéia de sua reputação como planta superior, capaz de curar todos os males: panax (“pan” = todos, “axos” = cura) ginseng (“jen” = erva, “sheng” = homem; por causa da forma humana da raiz). Assim, *Panax ginseng* quer dizer “erva em forma de homem que tudo cura”. Talvez em razão dessa generalização de panacéia, o ginseng tenha sido relegado pela



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

comunidade científica durante muitos anos. O próprio conceito de panacéia é distorcido, pois, segundo a mitologia grega, Panacea, filha de Aesculapius, não encontrou a cura contra todas as doenças, mas, um remédio para manter a saúde das pessoas (Owen, 1981).

Apesar do descrédito inicial pela comunidade médico-científica do ocidente, nas últimas décadas, o ginseng foi alvo de intensa pesquisa que lhe trouxe credibilidade. Seu mercado ultrapassou os 300 milhões de dólares por ano e seu uso continua crescendo, dado seus efeitos sobre os sistemas cardiovascular, endócrino, imune, sobre o sistema nervoso central (SNC) e sobre o metabolismo (Gillis, 1997; Bahrke & Morgan, 2000; Kiefer & Pantuso, 2003).

Os efeitos do ginseng sobre a memória e, especialmente, sobre a resistência física e o estresse foram bastante estudados. Entretanto, boa parte desses trabalhos foi publicada em língua russa e não existe tradução para o inglês. Em uma bela revisão sobre o perfil farmacológico do ginseng, Owen (1981) relata alguns dos estudos pioneiros com extratos da planta realizados na antiga União Soviética. Cita, por exemplo, um estudo de 1948 com 100 soldados, em que metade do grupo recebeu ginseng e os demais placebo, e verificou-se melhor tempo de corrida para aqueles do grupo tratado. Estudos posteriores mostraram que o ginseng induzia, entre outros efeitos, diminuição do número de erros em operadores de telégrafo, melhora de desempenho em testes de memória e concentração em pacientes geriátricos e aumento do fluxo sanguíneo em pacientes idosos com déficit cerebrovascular (Owen, 1981).

Vários estudos em animais dão suporte ao uso do ginseng como planta antiestresse, que melhora a cognição e a resistência física. (Petkov & Mosharrof, 1987; Nitta *et al.*, 1995; Della Loggia *et al.*, 1991; Saito *et al.*, 1974; Wang & Lee, 2000).

Pelo que indicam os estudos, as ações benéficas sobre a cognição e o estresse parecem ocorrer por mecanismos distintos, no primeiro caso principalmente por aumento da neurotransmissão colinérgica (embora outros sistemas também participem) e no segundo principalmente por modulação do eixo HPA.

Chen & Lee (1995) observaram que ginsenosídeos induziram relaxamento do corpo cavernoso de pênis de coelhos, sendo este efeito mediado pelo NO. Tal ação poderia contribuir para a alegada ação afrodisíaca do ginseng (Gillis, 1997; Murph & Lee, 2002). Um recente estudo duplo cego foi realizado com pacientes com disfunção erétil e apontou melhora do distúrbio com o uso do ginseng, bem como relato de aumento do desejo e satisfação sexual (Hong *et al.*, 2003). Resultado semelhante foi observado em um estudo recentemente concluído no Brasil onde pacientes com disfunção erétil tomaram ginseng por 12 semanas e relataram melhora do controle erétil (Andrade *et al.*, 2004/2005).

Apesar de extensa pesquisa em animais e mesmo no homem, a literatura a respeito das investigações clínicas do ginseng resvala em dúvidas quanto a seus reais benefícios (Vogler *et al.*, 1999; Kitts & Hu, 2000; Coleman *et al.*, 2003). Da mesma maneira que existem trabalhos clínicos mostrando os efeitos benéficos do ginseng (D'Angelo *et al.*, 1986; Hong *et al.*, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Kennedy *et al.*, 2003; 2004; Kiefer & Pantuso, 2003), outros estudos não confirmam esses efeitos (Engels & Wirth, 1997; Allen *et al.*, 1998;

“ É importante apontar certas diferenças que as distinguem: **estimulantes, nootrópicos, imunoestimulantes e compostos anabólicos.** ”



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Figura 3: ilustração de um ramo de *Eleutherococcus senticosus* contendo flores e frutos (fig. superior) e foto do detalhe dos frutos (inferior).



www.undersky.ru/trava/eleuter.html



<http://www.bryansk.ru/ginseng/>

Kitts & Hu, 2000). Por outro lado, cabe ressaltar que os efeitos benéficos do ginseng são melhor observados nos casos em que existe um déficit inicial, por exemplo, em idosos ou convalescentes (Vogler *et al.*, 1999).

Em vista da ampla gama de aplicações e uso, geralmente, por tempo prolongado, é de se esperar que o ginseng possua baixa toxicidade, como de fato ocorre. Em geral, seu uso é bem tolerado e a toxicidade é bem baixa, não produzindo alterações relevantes (Kaku *et al.*, 1975; Kitts & Hu, 2000; Russo, 2001). A ocorrência de efeitos adversos em pacientes e voluntários que tomaram ginseng, é comparável à do grupo placebo (Coon & Ernst, 2002), sendo relatados poucos casos de nervosismo, insônia e distúrbios gastrointestinais por pessoas que consumiram doses maiores que as recomendadas por um longo período de tempo (Siegel, 1979), ou ainda interação com alguns fármacos (Kiefer & Pantuso, 2003).

***Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim.**

Conhecido como ginseng siberiano, o *Eleutherococcus senticosus* (Figura 3) é uma planta da mesma família do ginseng (Araliaceae), cujas partes empregadas são normalmente as raízes, mas também o caule. Inicialmente chamada de *Acanthopanax senticosus* (sinonímia botânica), esta planta foi utilizada na preparação dos astronautas soviéticos como forma de aumentar o desempenho físico (Fulder, 1980b). Durante a época da guerra fria, foi receitada também aos soldados e atletas da União Soviética.

Embora seu uso popular para as mais diversas moléstias seja milenar, os efeitos adaptógenos do ginseng siberiano foram descobertos por quimiotaxonomia, ou seja, a partir de um programa que investigou os efeitos medicinais de outras plantas da família Araliaceae, com enfoque naquelas capazes de induzir um aumento da resistência física (Davydv & Krikorian, 2000). Sua investigação fitoquímica demonstrou que, embora seja da mesma família do ginseng coreano, o ginseng siberiano tem constituição química bastante distinta. Enquanto o *Panax ginseng* possui principalmente glicosídeos triterpênicos (análogos aos esteróides), o *Eleutherococcus senticosus* é rico em glicosídeos fenólicos ou cumarínicos (Lui & Staba, 1980; Martinez & Staba, 1984; Attele *et al.*, 1999; Davydv & Krikorian, 2000). Esta diferença parece refletir-se em uma menor toxicidade aos glicosídeos do *E. senticosus*, embora as duas espécies sejam reconhecidas como praticamente atóxicas (Fulder, 1980b; Davydv & Krikorian, 2000).

Estudos com o *E. senticosus* mostram perfil de ação semelhante ao *P. ginseng*. Resultados positivos foram obtidos em testes avaliando a capacidade física e o efeito imunoestimulante (Asano *et al.*, 1986; Szolomicki *et al.*, 2000; Amaryan *et al.*, 2003), apesar de haver alguns estudos com resultado negativo (Dowling *et al.*, 1996; Gaffney *et al.*, 2001).

Outros efeitos atribuídos ao *E. senticosus* foram também descritos, tais como: ação antioxidante, hepatoprotetora, hipocolesterolêmica, entre outras (Lin & Huang, 2000; Davydv & Krikorian, 2000).



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

***Ginkgo biloba* L.**

Outra planta bastante estudada e utilizada por suas ações, especialmente na melhora dos aspectos cognitivos e da circulação é a *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae). A “ginco” é uma árvore oriental (**Figura 4**) que pode chegar a viver mais de 1000 anos, cujo gênero remonta de cerca de 200 a 300 milhões de anos, sendo por isso considerada um fóssil vivo (Van Beek *et al.*, 1998). A parte da planta empregada medicinalmente é a folha, que lembra dois hemisférios cerebrais, daí a denominação “biloba”. Apesar da literatura não classificar a *Ginkgo biloba* como uma planta adaptógena, seus variados efeitos e o conjunto de ações são característicos desse tipo de substância.

A ginco atua no metabolismo cerebral, aumentando o fluxo sangüíneo em diversas estruturas (Krieglstein *et al.*, 1986), diminui a viscosidade sangüínea (Santos *et al.*, 2003), além de possuir propriedades anti-radicaís livres (Sastre *et al.*, 1998; Droy-Lefaix & Packer, 1999).

Seus efeitos melhorando a aprendizagem e memória foram estudados em animais de laboratório, apresentando resultados bastante favoráveis (Winter, 1991; Stoll *et al.*, 1996). Estes benefícios sobre os processos cognitivos foram observados também em humanos, cujo desempenho psicomotor e memória foram melhorados com o uso da planta (Warot *et al.*, 1991; Kennedy *et al.*, 2000; Mix & Crews, 2002), inclusive em idosos e pacientes com Alzheimer (Rai *et al.*, 1991; Maurer *et al.*, 1998).

Apesar dos vários trabalhos, bem controlados, indicando efeitos positivos de extratos da ginco sobre a memória e outros processos cognitivos, existem também alguns dados negativos na literatura (Solomon *et al.*, 2002; Persson *et al.*, 2004).

Outros adaptógenos

Outras plantas vêm sendo estudadas por suas propriedades adaptógenas, em especial nos países asiáticos, mas também na Europa e ocasionalmente nos Estados Unidos. Entre aquelas com resultados mais promissores, estão: *Bacopa monniera* (Sairam *et al.*, 2001; Chowdhuri *et al.*, 2002; Rai *et al.*, 2003), *Bryonia alba* (Panossian *et al.*, 1997), *Ocimum sanctum* (Bhargava & Singh, 1981; Maity *et al.*, 2000; Prakash & Gupta, 2000), *Panax quinquefolium* (Russo, 2001; Blumenthal, 2003), *Schizandra chinensis* (Hancke *et al.*, 1999; Hsieh *et al.*, 1999; Zhu *et al.*, 1999), *Rhodiola rosea* (Darbinyan *et al.*, 2000; Spasov *et al.*, 2000), *Withania somnifera* (Singh *et al.*, 2001; Chaudhary *et al.*, 2003; Anônimo, 2004), entre outras. Algumas destas plantas encontram-se no quadro localizado no final desta matéria.

No Brasil, várias são as plantas empregadas pela população para melhorar a memória, o desempenho físico e sexual ou para manter um estado saudável, genericamente chamadas de tônicas ou fortificantes. São exemplos bem conhecidos o guaraná (*Paullinia cupana*), a catuaba (*Trichilia catigua* e outras espécies), o nó-de-cachorro (*Heteropterys aphrodisiaca*), a muirapuama

Figura 4:foto de um exemplar adulto de *Ginkgo biloba* (foto inferior) e detalhe de um ramo e folhas (superior).



<http://www.infovek.sk/predmety/biologia/metodickeborovicovite/index.php>



http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1001&taxon_id=10370



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Figura 5: exsicata do nó-de-cachorro (*Heteropterys aphrodisiaca*), evidenciando suas raízes. Foto: Suzana Galvão.



(*Ptychopetalum olacoides*) e a fáfia ou ginseng brasileiro (*Pfaffia sp.*). Dentre estas, o guaraná possui maior fama, sendo indicado como tônico e estimulante.

Estudos coordenados por Carlini com algumas destas plantas têm mostrado que, muitas vezes, o conhecimento popular pode ser comprovado em laboratório. O tratamento crônico de ratos idosos com nó-de-cachorro (**Figura 5**) reverteu o prejuízo de memória observado na esQUIVA passiva e no labirinto em T (Galvão *et al.*, 2002). Estudos posteriores indicaram que o tempo de tratamento e a dose podem ser reduzidos, bem como sugerem envolvimento do sistema dopaminérgico entre os mecanismos de ação da *H. aphrodisiaca* (Galvão, 2003; Galvão *et al.*, 2004/2005). A planta apresentou ainda evidente atividade antioxidante em testes *in vitro*, e induziu aumento da atividade da SOD de ratos jovens e idosos, o que lhe confere um dos mecanismos pelos quais os adaptógenos costumam atuar (Mattei *et al.*, 2001).

A *Pfaffia glomerata*, uma das espécies conhecidas como ginseng brasileiro, também teve seus efeitos adaptógenos avaliados. Efeito protetor contra o estresse repetido foi observado em camundongos jovens administrados 21 dias com a planta (Nicolodi *et al.*, 2002), e melhora de aprendizagem e memória em camundongos idosos tratados cronicamente (Marques *et al.*, 2004). Extrato da planta foi fornecido a voluntários idosos que se submeteram a testes ergoespirométricos e testes cognitivos e apresentaram melhora no desempenho em alguns dos testes cognitivos sem a ocorrência de efeitos tóxicos (Marques, 1998; Marques *et al.*, 2002), porém nenhuma melhora foi percebida nos parâmetros analisados no teste de esforço.

Já o guaraná induziu uma melhora cognitiva em vários parâmetros como atenção, memória de trabalho, acurácia, entre outros, após tratamento com guaraná, ginseng ou com a combinação das duas plantas para voluntários jovens (Kennedy *et al.*, 2004). A avaliação do efeito antioxidante *in vitro* de sementes do guaraná mostrou que a planta possui atividade ainda mais potente que o nó-de-cachorro, possivelmente em razão da grande concentração de taninos (Mattei *et al.*, 1998).

O guaraná faz parte de um medicamento comercializado no Brasil com o nome de Catuama[®], cuja indicação e perfil de ação são típicos de um adaptógeno (Antunes *et al.*, 2001; Campos *et al.*, 2004). Além do guaraná, o medicamento contém catuaba (*Trichilia catigua*), muirapuama (*Ptychopetalum olacoides*) e gengibre (*Zingiber officinale*).

O quadro a seguir (**Tabela 2**) aponta as indicações, doses e contra-indicações para as principais plantas adaptógenas, de acordo com as principais farmacopéias e tratados de fitoterapia (WHO, 1999; Weiss & Fintelmann, 2000; Blumenthal, 2003; ESCOP, 2003), ou por informações obtidas na literatura:



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Tabela 2: relação das plantas adaptógenas mais conhecidas, com a indicação, estudos clínicos, doses recomendadas, toxicologia, contra-indicações e relação dos fitoterápicos registrados vendidos no Brasil, de acordo com o DEF (2004).

Panax ginseng

Indicações: como tônico geral, profilático contra esgotamento físico e mental, durante convalescenças, para melhora do desempenho e resistência física, melhora das funções cognitivas, como imunomodulador, antiestresse, afrodisíaco, útil na disfunção erétil e como medicamento geriátrico (melhora da disposição física geral).

Estudos clínicos: mais de 60 estudos clínicos foram realizados com o ginseng, e embora alguns não confirmem sua propriedade, outros estudos bem controlados dão suporte ao seu uso antifadiga, como imunomodulador e benéfico para a memória. Attele et al. (1999) advertem que parte dos estudos com resultados negativos deve-se ao uso de extratos não padronizados.

Doses recomendadas: 0,5-2 g/dia (pó da raiz) ou 200-600 mg/dia (extrato seco) durante até 3 meses, com interrupção de 2 meses.

Toxicologia: planta considerada de baixa toxicidade.

Contra-indicações: há relatos de possíveis problemas de nervosismo, insônia, aumento da pressão sanguínea e aumento da libido.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: Bioplus Ginseng®, Geriaton®, Geriavite®, Gerilon®, Ginsana®, Ginseng®, Fortilan®, Infabra Ginseng Reforçado®, Longevit Plus®, Pharmaton® e Vitergan Master®. Atenção: é comum a venda de produtos falsificados ou sem controle de qualidade não registrados no Ministério da Saúde.

Eleutherococcus senticosus

Indicações: seu uso é muito semelhante ao do ginseng coreano (*Panax ginseng*). Empregado contra fadiga, debilidade, astenia, queda da capacidade de trabalho e concentração, para distúrbios da memória, como terapia de suporte durante a quimioterapia e como imunestimulante em geral.

Estudos clínicos: foram observados efeitos positivos sobre a fadiga, resposta de estresse, cognição e sistema imunológico.

Doses recomendadas: 2-3 g/dia (pó da raiz), 65-200 mg / 1-3X dia (extrato seco padronizado) ou 2-4 mL/dia (extrato fluído).

Toxicologia: embora estudos demonstrem que o extrato é bastante seguro, a Comissão E européia recomenda que seu uso seja limitado a três meses, com interrupções de 2 meses.

Contra-indicações: não há descrição de efeitos colaterais graves, mas a planta deve ser evitada em pacientes com hipertensão e durante a fase aguda de infecções.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: não há.

Ginkgo biloba

Indicações: déficit de memória, incluindo casos de demência, problemas de insuficiência cerebral e auxiliar no tratamento da depressão. Estudos em animais indicam que a planta possui atividade antiestresse (Ross, 2001).

Estudos clínicos: a *Ginkgo biloba* já foi bem estudada e a maioria dos estudos clínicos confirmam sua eficácia como droga benéfica em casos de déficit de memória e na doença de Alzheimer.

Doses recomendadas: 120-440 mg / dia (extrato seco padronizado)

Toxicologia: em geral é bem tolerada. Há raros casos de reação alérgica e incômodo gastrointestinal.

Contra-indicações: pré-cirurgia, em pessoas com histórico de derrame ou tomando anticoagulantes e indivíduos com histórico de hipersensibilidade à preparações da planta.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: Clibium®, Dinaton®, Equitan®, Ginkgo Hexal®, Gingiloba®, Ginkoba®, Ginkobil®, Ginkobilon®, Ginkocaps®, Ginkomed®, Ginkoplus®, Kirsan®, Tanakan®, Tebonin®.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Panax quinquefolium

Indicações: esta espécie nativa dos Estados Unidos é indicada para as mesmas finalidades do ginseng coreano (*Panax ginseng*).

Estudos clínicos: alguns estudos respaldam seu uso para aumentar o desempenho físico (Blumenthal, 2003).

Doses recomendadas: 3-6 g / dia (pó da raiz) ou 330 mg do extrato seco, 3 X / dia.

Toxicologia: aparentemente não apresenta toxicidade nas doses recomendadas, mas faltam estudos.

Contra-indicações: diabéticos devem monitorar seus níveis de insulina, devido a ação hipoglicemiante da planta.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: não há.

Plantas não incluídas nas principais farmacopéias

Withania somnifera

Indicações: como afrodisíaco e contra a demência senil.

Estudos clínicos: efeito positivo sobre alguns parâmetros bioquímicos em idosos, e relato de melhora do desempenho sexual foram observados (Anônimo, 2004).

Doses recomendadas: 3-6 g / dia (pó da raiz), 300-500 mg/dia (extrato seco) ou 6-12 mL / dia (extrato fluido).

Toxicologia: doses acima das recomendadas costumam produzir incômodo gastrointestinal, diarreia e vômito (Anônimo, 2004).

Contra-indicações: suspeita-se que possa potencializar o efeito de barbitúricos.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: não há.

Schizandra chinensis

Indicações: os frutos da planta são indicados na Farmacopéia Chinesa como tônicos e sedativos. A planta tem sido utilizada empiricamente como estimulante e fortificante em casos de fadiga e exaustão física.

Estudos clínicos: estudos russos relatam que a planta diminui a fadiga, aumenta a resistência e melhora o desempenho físico de atletas (Fulder, 1980b; Hancke et al., 1999).

Doses recomendadas: informação não encontrada

Toxicologia: apresentou baixa toxicologia em animais de laboratório. São carentes dados sobre a toxicologia e efeitos adversos no homem (Hancke et al., 1999).

Contra-indicações: não foram encontradas informações a respeito.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: não há.

Rhodiola rosea

Indicações: a "raiz de ouro", como é conhecida, costuma ser usada tradicionalmente como estimulante, para aumentar o desempenho no trabalho, eliminar a fadiga e prevenir o mal estar causado por altas altitudes.

Estudos clínicos: a planta já foi bastante estudada na extinta União Soviética, mas estes dados não estão disponíveis (Kelly, 2001). Estudos mais recentes com estudantes em período de exames e médicos plantonistas indicaram melhora da disposição geral com o uso da planta (Darbinyan et al., 2000; Spasov et al., 2000).

Doses recomendadas: embora não exista uma recomendação oficial, doses entre 50 e 170 mg/dia do extrato seco costumam ser utilizadas, podendo ser aumentadas quando o extrato possui menor concentração de rosavin.

Toxicologia: irritabilidade e insônia foram relatados por indivíduos utilizando doses



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

maiores que as recomendadas (Kelly, 2001).

Contra-indicações: não foram encontradas informações a respeito.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: não há.

Bryonia alba

Indicações: a planta possui uma ampla gama de usos, e por isso era considerada uma droga para todas as doenças. Sua indicação como adaptógeno vem de observações sobre suas propriedades farmacológicas observadas nos últimos anos (Panossian et al., 1997).

Estudos clínicos: embora pouco estudada, a planta parece modular o eixo HPA em resposta ao estresse (Panossian et al., 1999c).

Doses recomendadas: informação não encontrada.

Toxicologia: a planta é considerada relativamente tóxica devido a presença de cucurbitacinas, mas que encontram-se em pequena quantidade no extrato. Sua administração foi bem tolerada em animais, mas faltam estudos com o ser humano (Panossian et al., 1997).

Contra-indicações: não foram encontradas informações a respeito.

Fitoterápicos disponíveis no Brasil: não há.

Considerações finais

Conforme discutido anteriormente, os adaptógenos constituem uma classe a parte de agentes farmacológicos, com múltiplas ações e algumas particularidades. Uma das possíveis razões, pelas quais os adaptógenos não eram aceitos pela comunidade científica, era a dificuldade para obter resultados que comprovassem seus alegados efeitos, utilizando os métodos clássicos da farmacologia (Ramachandran *et al.*, 1990; Carlini, 1991; Rege *et al.*, 1999). Além disso, o modelo biomédico sempre pregou a idéia de que cada droga seria útil para uma única doença, agindo sobre receptores ou outros alvos específicos daquela patologia (Capra, 1993).

Outro problema é que as ações benéficas dos adaptógenos são melhores observadas, após uso crônico. Não se pode esquecer que dentro deste tipo de uso, um adaptógeno é tomado sobretudo para manter um estado de saúde, ou seja, como preventivo. Por esta razão, os modelos mais empregados para avaliação de um adaptógeno, são aqueles que animais são submetidos a estresse e, portanto, mede-se a capacidade da planta em proteger contra os danos causados pelo mesmo, ou seja, seu efeito profilático (Wagner *et al.*, 1994; Rege *et al.*, 1999). Modelos animais de memória e aprendizagem também são comumente empregados, uma vez que a capacidade dos adaptógenos em melhorar os processos cognitivos é outro ponto fundamental entre sua multiplicidade de ações. Entretanto, estes diferentes aspectos (resistência física, cognição e efeito antiestresse) não são facilmente avaliados no ser humano, razão pela qual muitos adaptógenos esbarram na comprovação científica.

Entre as plantas citadas aqui, pelo menos duas possuem suficiente número de estudos científicos que comprovam sua segurança e eficácia, permitindo sua comercialização: *Panax ginseng* e *Ginkgo biloba*.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Agradecimento

O autor agradece ao Prof. Elisaldo Carlini, pela valiosa orientação sobre este assunto durante seu doutorado.

Referências

- Allen, J.D.; Mclung, J.; Nelson, A.G.; Welsch, M. - Ginseng supplementation does not enhance healthy young adults' peak aerobic exercise performance. **J Am Coll Nutr** 17: 462-466, 1998.
- Amaryan, G.; Astvatsatryan, V.; Gabrielyan, E.; Panossian, A.; Panosyan, V.; Wikman, G. - Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard - a standardized fixed combination of *Andrographis paniculata* Nees, with *Eleutherococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail. and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts in patients with Familial Mediterranean Fever. **Phytomedicine** 10: 271-285, 2003.
- Andrade, E.; Aboin, J.E.; Han, K.K.; Messina, L.; Alarcon, G.; Vilela, F.; Almeida Claro, J.; Srougi, M. - Estudo clínico do *Panax ginseng* no tratamento da disfunção erétil humana. **Arq Bras Fitomed Cient** 2: 33-39, 2004/2005.
- Anônimo - *Withania somnifera*. **Altern Med Rev** 9: 211-214, 2004.
- Antunes, E.; Gordo, W.M.; De Oliveira, J.F.; Teixeira, C.E.; Hyslop, S.; De Nucci, G. - The relaxation of isolated rabbit corpus cavernosum by the herbal medicine Catuama and its constituents. **Phytother Res** 15: 416-421, 2001.
- Asano, K.; Takahashi, T.; Miyashita, M.; Matsuzaka, A.; Muramatsu, S.; Kuboyama, M.; Kugo, H.; Imai, J. - Effect of *Eleutherococcus senticosus* extract on human physical working capacity. **Planta Med** (3): 175-177, 1986.
- Attele, A.S.; Wu, J.A.; Yuan, C-S. - Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. **Biochem Pharmacol** 58: 1685-1693, 1999.
- Bahrke, M.S. & Morgan, W.R. - Evaluation of ergogenic properties of ginseng: an update. **Sports Med** 29: 113-133, 2000.
- Baranov, A.I. - Medicinal uses of ginseng and related plants in the Soviet Union: recent trends in the Soviet literature. **J Ethnopharmacol** 6: 339-353, 1982.
- Benešová, O. - Neuropathobiology of senile dementia and mechanism of action of nootropic drugs. **Drugs Aging** 4: 285-303, 1994.
- Bhargava, K.P & Singh, N. - Anti-stress activity of *Ocimum sanctum* linn. **Indian J Med Res** 73: 443-451, 1981.
- Blumenthal, M. - **The ABC clinical guide to herbs**. Austin, American Botanical Council, 2003. 480p.
- Brekhman, I.I. & Dardymov, I.V. - New substances of plants origin which increase nonspecific resistance. **Annu Rev Pharmacol** 9: 419-430, 1969.
- Bridi, R.; Crossetti, F.P.; Steffen, V.M.; Henriques, A.T. - The antioxidant activity of standardized extract of *Ginkgo biloba* (EGB 761) in rats. **Phytother Res** 15: 449-451, 2001.
- Brown, M.R.; Koob, G.F.; Rivier, C. (ed.) - **Stress: neurobiology and neuroendocrinology**. New York, Marcel Dekker Inc, 1990. 703p.
- Campos, M.M.; Fernandes, E.S.; Ferreira, J.; Bortolanza, L.B.; Santos, A.R.S.; Calixto, J.B. - Pharmacological and neurochemical evidence for antidepressant-like effects of the herbal product Catuama. **Pharmacol Biochem Behav** 78: 757-764, 2004.
- Capra, F. - O modelo biomédico. In: ____ **O ponto de mutação**. São Paulo, Editora Cultrix, 1993. p116-155.
- Carlini, E. A. - Plants and the central nervous system. **Pharmacol Biochem Behav** 75, 501-512, 2003.
- Carlini, E.A. - Efeito adaptógeno ou resistógeno de algumas plantas. In: Buchillet, D. (ed) - **Medicinas tradicionais e medicina ocidental na Amazônia**. Belém, Edições Cejup, 1991. p.45-59.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

- Carrasco, G.A. & Van de Kar, L.D. - Neuroendocrine pharmacology of stress. **Eur J Pharmacol** **463**: 235-272, 2003.
- Chan, K. - Chinese medicinal materials and their interface with Western medical concepts. **J Ethnopharmacol** **96**: 1-18, 2005.
- Chaudhary, G.; Sharma, U.; Jagannathan, N.R.; Gupta, Y.K. - Evaluation of *Withania somnifera* in a middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol** **30**: 399-404, 2003.
- Chen, X. & Lee, T.J.-F. - Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. **Br J Pharmacol** **115**: 15-18, 1995.
- Chowdhuri, D.K.; Parmar, D.; Kakkar, P.; Shukla, R.; Seth, P.K. & Srimal, R.C. - Antistress effects of bacosides of *Bacopa monnieri*: modulation of Hsp70 expression, superoxide dismutase and cytochrome P₄₅₀ activity in rat brain. **Phytother Res** **16**: 639-645, 2002.
- Coleman, C.I.; Hebert, J.H.; & Reddy, P. - The effects of *Panax ginseng* on quality of life. **J Clin Pharm Ther** **28**: 5-15, 2003.
- Coon, J.T. & Ernst, E. - *Panax ginseng*. A systematic review of adverse effects and drug interactions. **Drug Saf** **25**: 323-344, 2002.
- Court, W.E. - The doctrine of signatures or similitudes. **TIPS** **6**: 225-227, 1985.
- Coyle, J.T. & Puttfarcken, P. - Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. **Science** **262**: 689-694, 1993.
- D'Angelo, L.; Grimaldi, R.; Caravaggi, M.; Marcoli, M.; Perucca, E.; Lecchini, S.; Frigo, G.M.; Crema, A. - A double-blind, placebo-controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. **J Ethnopharmacol** **16**: 15-22, 1986.
- Dahanukar, S.A. & Thatte, U.M. - Current status of Ayurveda in phytomedicine. **Phytomedicine** **4**: 359-368, 1997.
- Darbinyan, V.; Kteyan, A.; Panossian, A.; Gabrielian, E.; Wilman, G.; Wagner, H. - *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue - a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. **Phytomedicine** **7**: 365-371, 2000.
- Davydov, M. & Krikorian, A.D. - *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. **J Ethnopharmacol** **72**: 345-393, 2000.
- DEF - **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas: DEF 2004/05. 33ª ed.** Rio de Janeiro, Editora de Publicações Científicas, 2004.
- Della Loggia, R.; Sosa, S.; Bianchi, P.; Bombardelli, E. & Tubaro A. - Anti-stress activity of a ginseng extract: a subchronic study in mice. **Planta Med** **57 (Suppl. 2)**: A6-A7, 1991.
- Di Matteo, V.; Esposito, E. - Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. **Curr Drug Targets CNS Neurol Disord** **2**: 95-107, 2003.
- Dowling, E.A.; Redondo, D.R.; Branch, J.D.; Jones, S.; McNabb, G.; Williams, M.H. - Effect of *Eleutherococcus senticosus* on submaximal and maximal exercise performance. **Med Sci Sports Exerc** **28**: 482-489, 1996.
- Droy-Lefaix, M.T. & Packer, L. - Antioxidant properties of *Ginkgo biloba* extract: EGb 761. In: Packer, L.; Hiramatsu, M.; Yoshikawa, T. **Antioxidant food supplements in human health**. San Diego, Academic Press, 1999. p343-357.
- Engels, H.J. & Wirth, J.C. - No ergogenic effects of ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) during graded maximal aerobic exercise. **J Am Diet Assoc** **97**:1110-1115, 1997.
- ESCOP – **ESCOP monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products. 2nd ed.** New York ESCOP / Thieme, 2003. 556p.
- Fulder, S. - The drug that builds Russians. **New Sci** **21**: 576-579, 1980b.
- Fulder, S. – **The root of being. Ginseng and the pharmacology of harmony**. London, Hutchinson and Co., 1980a. 328p.
- Gaffney, B.T.; Hügel, H.M.; Rich, P.A. - The effects of *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng* on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. **Life Sci** **70**: 431-442, 2001.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Galvão S.M.P. *Heteropterys aphrodisiaca* O. Mach. (extrato BST 0298): Estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos. São Paulo, 2003.[Tese - Doutorado - UNIFESP]

Galvão, S.M.P.; Marques, L.C.; Oliveira, M.G.M.; Carlini, E.A. - *Heteropterys aphrodisiaca* (extract BST0298): a Brazilian plant that improves memory in aged rats. **J Ethnopharmacol** **79**: 305-311, 2002.

Galvão, S.M.P.; Mendes, F.R.; Oliveira, G.M.; Mattei, R.; Carlini, E.L.A. - Possíveis efeitos adaptógenos da *Heteropterys aphrodisiaca* O. Mach. - extrato BST 0298: uma planta da área do pantanal brasileiro. **Arq Bras Fitomed Cient** **2**: 41-55, 2004/2005.

Gillis, C.N. - *Panax ginseng* pharmacology: a nitric oxide link? **Biochem Pharmacol** **54**: 1-8, 1997.

Giovannini, M.G.; Casamenti, F.; Bartolini, L.; Pepeu, G. - The brain cholinergic system as a target of cognition enhancers. **Behav Brain Res** **83**: 1-5, 1997.

Hancke, J.L.; Burgos, R.A.; Ahumada, F. - *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. **Fitoterapia** **70**: 451-471, 1999.

Harman, D. - Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span. **Ann NY Acad Sci** **717**: 1-15, 1994.

Hiramatsu, M. & Komatsu, M. - Mixed Japanese herbs and age-related neuronal functions. In: Packer, L.; Hiramatsu, M.; Yoshikawa, T. **Antioxidant food supplements in human health**. San Diego, Academic Press, 1999. p411-428.

Hong, B.; Ji, Y.H.; Nam, K.Y.; Ahn, T.Y. - Korean red ginseng effective for treatment of erectile dysfunction. **J Fam Pract** **52**: 20-21, 2003.

Hsieh, M.T.; Tsai, M.L.; Peng, W.H.; Wu, C.R. - Effects of fructus *schizandrae* on cycloheximide-induced amnesia in rats. **Phytother Res** **13**: 256-257, 1999.

Kaku, T.; Miyata, T.; Uruno, T.; Sako, I. & Kinoshita, A. - Chemico-pharmacological studies on saponins of *Panax ginseng* C.A. Meyer. **Arzneim.-Forsch/Drug Res** **25**: 539-547, 1975.

Kelly, G.S. - *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. **Altern Med Rev** **6**: 293-302, 2001.

Kennedy, D.O. & Scholey, A.B. - Ginseng: potential for the enhancement of cognitive performance and mood. **Pharmacol Biochem Behav** **75**: 687-700, 2003.

Kennedy, D.O.; Haskell, C.F.; Wesnes, K.A.; Scholey, A.B. - Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. **Pharmacol Biochem Behav** **79**: 401-411, 2004.

Kennedy, D.O.; Scholey, A.B.; Drewery, L.; Marsh, V.R.; Moore, B.; Ashton, H. - Electroencephalograph effects of single dose of *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng* in healthy young volunteers. **Pharmacol Biochem Behav** **75**: 701-709, 2003.

Kennedy, D.O.; Scholey, A.B.; Wesnes, K.A. - The dose-dependent cognitive effects of acute administration of *Ginkgo biloba* to healthy young volunteers. **Psychopharmacology** **151**: 416-423, 2000.

Kiefer, D. & Pantuso, T. - *Panax ginseng*. **Am Fam Physician** **68**: 1539-1542, 2003.

Kimura, Y. & Sumiyoshi, M. - Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice. **J Ethnopharmacol** **95**: 447-453, 2004.

Kitts, D. & Hu, C. - Efficacy and safety of ginseng. **Public Health Nutr** **3**: 473-85, 2000.

Ko, K.M.; Yick, P.K.; Poon, M.K.T. & Che, C.T., Ng, K.H. & Kong, Y.C. - *Schisandra chinensis*-derived antioxidant activities in "sheng mai san", a compound formulation, *in vivo* and *in vitro*. **Phytother Res** **9**: 203-206, 1995.

Kriegelstein, J.; Beck, T.; Seibert, A. - Influence of an extract of *Ginkgo biloba* on cerebral blood flow and metabolism. **Life Sci** **39**: 2327-2334, 1986.

Kvetnansky, R.; Pacak, K.; Fukuhara, K.; Viskupic, E.; Hiremagalur, B.; Nankova, B.; Goldstein, D.S.; Sabban, E.L. & Kopin, I.J. - Sympathoadrenal system in stress; interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. **Ann NY Acad Sci** **771**: 131-158, 1995.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

- Lin, C.C. & Huang, P.C. - Antioxidant and hepatoprotective effects of *Acatopanax senticosus*. **Phytother Res** **14**: 489-494, 2000.
- Lui, J.H. & Staba, E.J. - The ginsenosides of various ginseng plants and selected products. **J Nat Prod** **43**: 340-346, 1980.
- Maity, T.K.; Mandal, S.C.; Saha, B.P.; Pal, M. - Effect of *Ocimum sanctum* roots extract on swimming performance in mice. **Phytother Res** **14**: 120-121, 2000.
- Marques, L.C. - **Avaliação da ação adaptógena das raízes de *Pfaffia glomerata* (Sprengel) Pedersen – Amaranthaceae.** São Paulo, 1998. [Tese - Doutorado - UNIFESP]
- Marques, L.C.; Danucalov, M.A.; Torres, F.; Galduróz, J.C.F.; Carlini, E.L.A.; Silva, A.C. - Estudo clínico duplo-cego de extrato padronizado (BNT-08) das raízes de *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen: avaliação do efeito tônico em atividade física. **Rev Bras Farmacogn** **12 (Supl.)**: 44-47, 2002.
- Marques, L.C.; Galvão, S.M.P.; Espínola, E.; Dias, R.F.; Menezes, M.G.M.; Carlini, E.L.A. - Psychopharmacological assessment of *Pfaffia glomerata* roots (extract BNT-08) in rodents. **Phytother Res** **18**: 566-572, 2004.
- Martinez, B. & Staba, E.J. - The physiological effects of *Aralia*, *Panax* and *Eleutherococcus* on exercised rats. **Japan J Pharmacol** **35**: 79-85, 1984.
- Mattei, R.; Barros, M.P.; Galvão, S.M.P.; Bechara, E.J.H.; Carlini, E.L.A. - *Heteroperis aphrodisiaca* O. Machado: effects of extract BST 0298 on the oxidative stress of young and old rat brains. **Phytother Res** **15**: 604-607, 2001.
- Mattei, R.; Dias, R.F.; Espínola, E.B.; Carlini, E.A.; Barros, S.B.M. - Guarana (*Paullinia cupana*): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidant activity *in vitro*. **J Ethnopharmacol** **60**: 111-116, 1998.
- Maurer, K.; Ihl, R.; Dierks, T.; Frölich, L. - Clinical efficacy of *Ginkgo biloba* special extract Egb 761 in dementia of the Alzheimer type. **Phytomedicine** **5**: 417-424, 1998.
- McEwen, B.S. & Lasley, E.N. - O fim do estresse como nós o conhecemos. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, 2003. 267p.
- Mediratta, P.K.; Sharma, K.K.; Singh, S. - Evaluation of immunomodulatory potential of *Ocimum sanctum* seed oil and its possible mechanism of action. **J Ethnopharmacol** **80**:15-20, 2002.
- Mix, J.A. & Crews, W.D., Jr. - A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of *ginkgo biloba* extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. **Hum Psychopharmacol Clin Exp** **17**: 267-277, 2002.
- Montine, T.J.; Neely, M.D.; Quinn, J.F.; Beal, M.F.; Markesbery, W.R.; Roberts li, L.J. & Morrow, J.D. - Lipid peroxidation in aging brain and alzheimer's disease. **Free Radic Biol Med** **33**: 620-626, 2002.
- Moosmann, B. & Behl, C. - Antioxidants as treatment for neurodegenerative disorders. **Expert Opin Investig Drugs** **11**: 1407-1435, 2002.
- Murphy, L.L. & Lee, T.J.F. - Ginseng, sex behavior, and nitric oxide. **Ann NY Acad Sci** **962**: 372-377, 2002.
- Nicolodi, J.C.; Morales, C.; Rosário, F.C.; Sicka, G.E.; Soares, L.; Silva Júnior, A.A.; Vieira, R.A. - **Investigação preliminar da atividade adaptógena de *Pfaffia glomerata* (Spreng). Pedersen.** Anais do XVII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. [Resumo FT 222 – em forma eletrônica, CD] Cuiabá, 2002.
- Nitta, H.; Matsumoto, K.; Shimizu, M.; Ni, X.H.; Watanabe, H. - *Panax ginseng* extract improves the scopolamine-induced disruption of 8-arm radial maze performance in rats. **Biol Pharm Bull** **18**: 1439-1442, 1995.
- Owen, R.T. - Ginseng: a pharmacological profile. **Drugs Today** **17**: 3 -351, 1981.
- Panossian, A.; Gabrielian, E.; Wagner, H. - On the mechanism of action of plant adaptogens with particular reference to cucurbitacin R diglucoside. **Phytomedicine** **6**: 147-155, 1999b.
- Panossian, A.; Gabrielian, E.; Wagner, H. - Plant adaptogens. II. *Bryonia* as an adaptogen. **Phytomedicine** **4**: 85-99, 1997.
- Panossian, A.; Oganessian, A.S.; Ambartsumian, M.; Gabrielian, E.S.; Wagner, H.; Wikman, G. - Effects of heavy physical exercise and adaptogens on nitric oxide content in human saliva. **Phytomedicine** **6**: 17-26, 1999c.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Panossian, A.; Wikman, G.; Wagner, H. - Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. **Phytomedicine 6**: 287-300, 1999a.

Persson, J.; Bringlöv, E.; Nilsson, L.; Nyberg, L. - The memory-enhancing effects of ginseng and *Ginkgo biloba* in healthy volunteers. **Psychopharmacology 172**: 430-434, 2004.

Petkov, V.D. & Mosharraf, A.H. - Age- and individual-related specificities in the effects of standardized ginseng extract on learning and memory (experiments on rats). **Phytother Res 1**: 80-84, 1987.

Prakash, J.; Gupta, S.K. - Chemopreventive activity of *Ocimum sanctum* seed oil. **J Ethnopharmacol 72**: 29-34, 2000.

Rai, D.; Bhatia, G.; Palit, G.; Pal, R.; Singh, S.; Singh, H.K. - Adaptogenic effect of *Bacopa monniera* (Brahmi). **Pharmacol Biochem Behav 75**: 823-830, 2003.

Rai, G.S.; Shovlin, C.; Wesnes, K.A. - A double-blind, placebo controlled study of *Ginkgo biloba* extract ('Tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. **Curr Med Res Opin 12**: 350-355, 1991.

Ramachandran, U.; Divekar, H.M.; Grover, S.K. & Srivastava, K.K. - New experimental model for the evaluation of adaptogenic products. **J Ethnopharmacol 29**: 275-281, 1990.

Rege, N.N.; Thatte, U.M.; Dahanukar, S.A. - Adaptogenic properties of six *Rasayana* herbs used in Ayurvedic medicine. **Phytother Res 13**: 275-291, 1999.

Ross, I.A. - **Medicinal plants of the world. Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses. Volume 2.** Totowa, Human Press Inc., 2001. p157-190.

Russo, E. - **Handbook of psychotropic herbs. A scientific analysis of herbal remedies for psychiatric conditions.** New York, The Haworth Press, Inc., 2001. 352p.

Sairam, K.; Rao, C.V.; Babu, M.D.; Goel, R.K. - Prophylactic and curative effects of *Bacopa monniera* in gastric ulcer models. **Phytomedicine 8**: 423-430, 2001.

Saito, H.; Yoshida, Y.; Takagi, K. - Effects of *Panax ginseng* root on exhaustive exercise in mice. **Japan J Pharmacol 24**: 119-127, 1974.

Santos, R.F.; Galduróz, J.C.F.; Balbieri, A.; Castiglioni, M.L.V.; Ytaya, L.Y.; Bueno, O.F.A. - Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using *Ginkgo biloba*. **Pharmacopsychiatry 36**: 127-133, 2003.

Sastre, J.; Millán, A.; La Assunción, J.G.; Plá, R.; Juan, G.; Pallardó, F.V.; O'Connor, E.; Martins, J.A.; Droy-Lefaix, M.T.; Viña, J. - A *Ginkgo biloba* extract (Egb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. **Free Rad Biol Med 24**: 298-304, 1998.

Selye, H. - Experimental evidence supporting the conception of "adaptation energy". **American J Physiol 123**: 758-765, 1938.

Selye, H. - Studies on adaptation. **Endocrinology 21**: 169-188, 1937.

Siegel, R.K. - Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. **JAMA 241**: 1614-1615, 1979.

Singh, B.; Saxena, A.K.; Chandan, B.K.; Gupta, D.K.; Bhutani, K.K. & Anand, K.K. - Adaptogenic activity of a novel, withanolide-free aqueous fraction from the roots of *Withania somnifera* Dun. **Phytother Res 15**: 311-318, 2001.

Solomon, P.R.; Adams, F.; Silver, A.; Zimmer, J.; Deveaux, R. - Ginkgo for memory enhancement; a randomized controlled trial. **JAMA 288**: 835-840, 2002.

Spasov, A.A.; Wikman, G.K.; Mandrikov, V.B.; Mironova, A.; Neumoin, V.V. - A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. **Phytomedicine 7**: 85-89, 2000.

Sternberg, E.M. - Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. **J Endocrinol 169**: 429-435, 2001.

Stoll, S.; Scheuer, K.; Pohl, O.; Muller, W.E. - *Ginkgo biloba* extract (Egb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. **Pharmacopsychiatry 29**: 144-9, 1996.



SBMF

Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica

agosto • 2006

Szolomicki, S.; Samochowiec, L.; Wójcicki, J.; Drozdik, M. - The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. **Phytother Res** **14**: 30-35, 2000.

Van Beek, T.A.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; Peterlongo, F. - *Ginkgo biloba* L. **Fitoterapia** **69**: 195-244, 1998.

Vogler, B.K.; Pittler, M.H.; Ernst, E. - The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. **Eur J Clin Pharmacol** **55**: 567-575, 1999.

Wagner, H.; Nörr, H.; Winterhoff, H. - Plant adaptogens. **Phytomedicine** **1**: 63-76, 1994.

Wagner, H.K.M. - Immunostimulants and adaptogens from plants. In: Arnason, J.T.; Mata, R.; Romeo, J.T. - **Phytochemistry of medicinal plants**. New York, Plenum Press, 1995. p.1-18.

Wahlström, M. - **Adaptogens. Nature's key to well-being**. Gotemburg, Utgivare Publisher, 1987.

Wang, L.C.H.; Lee, T. - Effect of ginseng saponins on cold tolerance in young and elderly rats. **Planta Med** **66**: 144-147, 2000.

Warot, D.; Lacomblez, L.; Danjou, P.; Weiller, E.; Payan, C.; Puech, A.J. - Comparative effects of *Ginkgo biloba* extracts on psychomotor performance and memory in healthy subjects. **Thérapie** **46**: 33-36, 1991.

Weiss, R.F. & Fintelmann, V. - **Herbal medicine. 2nd ed.** Stuttgart / New York, Thieme, 2000. 438p.

WHO - **WHO monographs on selected medicinal plants. 2 volumes**. Geneva, World Health Organization, 1999.

Winter, E. - Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on learning and memory in mice. **Pharmacol Biochem Behav** **38**: 109-114, 1991.

Zhu, M.; Lin, R.Y.; Yeung, R.C.; Li, R.C. - Evaluation of the protective effect of *Schizandra chinensis* on phase I drug metabolism using a CCl₄ intoxication model. **J Ethnopharmacol** **67**: 61-68, 1999.

NB: As opiniões e conceitos expressos pelos autores podem não coincidir com aqueles da SBMF ou seus diretores.