

Ana Verina Faria Fernandes

Ginseng (*Panax ginseng*): Mito ou Verdade Científica?



Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2011

Ana Verina Faria Fernandes

Ginseng (*Panax ginseng*): Mito ou Verdade Científica?



Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2011

Ana Verina Faria Fernandes

Ginseng (*Panax ginseng*): Mito ou Verdade Científica?

Atesto a originalidade do trabalho:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Professora Doutora Branca Silva

Co-Orientador:

Professora Doutora Márcia Carvalho

Porto, 2011

Sumário

O ginseng (*Panax ginseng*) é uma espécie botânica utilizada há milhares de anos pela Medicina tradicional chinesa para aumentar a longevidade e melhorar a qualidade de vida. A planta medicinal (fármaco) é constituída pelas raízes secas (inteiras ou fragmentadas) de plantas com 4 a 6 anos de idade, quando o seu teor global de ginsenósidos (saponósidos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxiados) - a principal classe de compostos bioactivos do ginseng - atinge a concentração máxima.

Estudos científicos parecem indicar que o ginseng aumenta a capacidade de resistência às doenças, à fadiga e ao stress. Estão ainda descritas as suas actividades antiviral, antiagregante e antioxidante e de tónico cardíaco.

As acções manifestadas por esta planta medicinal originaram a criação de um novo grupo de fármacos denominados de adaptogénios. Estes produtos são caracterizados por serem capazes de normalizar lentamente o organismo, quando este se encontra sob stress ou com as resistências naturais diminuídas por infecções, ou mesmo quando haja perda de vitalidade física e intelectual por efeito do envelhecimento. Contudo, é de referir que o uso continuado deste fármaco pode originar a “síndrome de abuso do ginseng”, com efeitos idênticos aos causados pelo emprego de corticosteróides tais como nervosismo, insónia, hipertensão arterial, urticária e diarreia matinal.

Este trabalho pretende rever a literatura científica disponível no que concerne aos estudos científicos já realizados ao ginseng, em particular os relacionados com os seus ginsenósidos e respectivas actividades biológicas.

Abstract

Ginseng (*Panax ginseng*) is a botanical species used for thousands of years by traditional Chinese medicine to increase longevity and improve life quality. The medicinal plant (drug) is constituted by the dry roots (whole or in fragments) from 4 to 6 years old plants. At that age, their overall content of ginsenosides (polyhydroxylated tetracyclic triterpenoid saponins) - the main class of bioactive compounds in ginseng - reaches its maximum.

Scientific studies seem to indicate that ginseng increases the resilience to disease, fatigue and stress. Other activities reported are antiviral, antiaggregant, antioxidant and cardiogenic.

The actions expressed by this medicinal plant originated the creation of a new group of drugs named adaptogens. These drugs can slowly rebalance the human body when stressed or with a diminished resistance due to infections. They can also be used when physical or intellectual vitality is somewhat decreased due to aging. However, the prolonged use of this drug can lead to “ginseng abuse syndrome”, causing identical effects to those observed with the use of corticosteroids including nervousness, insomnia, hypertension, skin eruptions and morning diarrhea.

This paper aims to review the available scientific literature regarding the studies already conducted with ginseng, especially ones associated to its ginsenosides and their corresponding biological activities.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Branca Silva, pelos conhecimentos transmitidos, pelo crescimento científico que me proporcionou, pelo seu apoio incansável, pelo incentivo e ainda por toda a confiança em mim depositada.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Márcia Carvalho, pela disponibilidade manifestada, pela análise crítica essencial a este trabalho, por todos os conhecimentos transmitidos.

Não foi por mero acaso que procurei a Professora Doutora Branca Silva e a Professora Doutora Márcia Carvalho para me acompanharem nesta recta final de uma fase tão importante da minha vida. As competências e o rigor que desde sempre pautaram as suas docências nunca desiludiram.

Aos meus pais, Eva e Avelino, pelo apoio inextinguível e pelo orgulho que insistem sentir por tudo aquilo em que me empenho.

Ao meu marido, Luis, o meu mais absoluto pilar, pelo apoio inesgotável e pela partilha dos afectos e das alegrias e angústias do conhecimento.

Índice

Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Abreviaturas.....	viii
I. Introdução.....	1
II. Generalidades	3
2.1. Definição.....	3
2.2. Origem, habitat e distribuição geográfica	5
2.3. Aplicações etnomedicinais.....	7
III. Composição Química	9
3.1. Ginsenósidos	10
IV. Actividade Biológica.....	14
4.1. Actividade adaptogénica e imunomoduladora.....	16
4.2. Actividade antioxidante	21
4.3. Actividade anticarcinogénica.....	23
4.4. Actividade protectora cardiovascular	25
4.5. Actividade neuroprotectora.....	27
V. Efeitos Secundários	30
VI. Interações Medicamentosas.....	32
6.1. Anticoagulantes orais.....	32
6.2. Antidepressivos.....	34

6.3. Estrogénios.....	34
6.4. Anti-hipertensores.....	34
6.5. Hipoglicemiantes	35
6.6. Extracto de <i>Ginkgo biloba</i>	35
6.7. Vacinas.....	36
VII. Controlo de Qualidade e de Autenticidade	37
VIII. Conclusões.....	42
IX. Bibliografia.....	44

Índice de Figuras

Figura 1. Gravura representativa do aspecto geral da planta madura (6-7 anos) de <i>Panax ginseng</i>	3
Figura 2. Diferentes tipos de ginseng comercializados: fresco (1); branco (2); vermelho (3)	4
Figura 3. Raiz de <i>P. ginseng</i> , de morfologia antropomórfica	5
Figura 4. Plantação de <i>P. ginseng</i> em planícies com elevado índice de humidade e zonas de sombra.....	6
Figura 5. Cápsulas de extracto puro de <i>P. ginseng</i> G115® (Pharmaton), comercializadas em Portugal como tónico e energizante natural Ginsana®	8
Figura 6- Estrutura química dos ginsenósidos mais comuns isolados do <i>P. ginseng</i>	11
Figura 7. Estrutura química base dos ginsenósidos do tipo damarano: protopanaxadiol; protopanaxatriol; e ocotilol.....	12
Figura 8. Estrutura química base dos derivados do ácido oleanólico.....	12
Figura 9. Local da acção adaptogénica dos ginsenósidos, provocando o aumento da esteroidogénese adrenal por acção indirecta através da glândula pituitária. CRH= hormona libertadora de corticotropina; ACTH= hormona adenocorticotrópica	19

Índice de Tabelas

Tabela 1. Acções biológicas associadas aos ginsenósidos isolados do <i>P. ginseng</i>	15
Tabela 2. Diferenças entre os efeitos dos estimulantes e os dos adaptogénios	18
Tabela 3. Possíveis interacções entre medicamentos fitoterápicos à base de <i>P. ginseng</i> e fármacos.....	33
Tabela 4. Ensaio de controlo de qualidade para a raiz de <i>Panax ginseng</i> , segundo as Farmacopeias japonesa (JP), britânica (BHP), norte-americana (USP), espanhola (RFE) e portuguesa (FP).....	38
Tabela 5. Limites quantitativos de ginsenósidos marcadores, estabelecidos por diversos organismos internacionais, no que concerne ao controlo de qualidade de extracto seco de raiz de <i>P. ginseng</i>	41

Abreviaturas

ACTH – Hormona adenocorticotrópica

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINES – Anti-inflamatórios não esteróides

BHP – Farmacopeia Herbária Britânica

CAT – Catalase

CRH – Hormona libertadora de corticotropina

DAD – Detecção por *diode array*

²D-RMN – Ressonância magnética nuclear de deutério

ELISA – Ensaio imunoenzimático

ERO – Espécies reactivas de oxigénio

FDA – *Food and Drug Administration*

FP – Farmacopeia Portuguesa

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GC – Cromatografia gasosa

GPx – Glutathiona peroxidase

GSH – Glutathiona reduzida

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HPLC – Cromatografia líquida de alta performance

¹H-RMN – Ressonância magnética nuclear de próton

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMAO – Inibidor da monoamino oxidase

IV – Infra-vermelho

JP – Farmacopeia Japonesa

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MPTP – 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

MS – Espectrometria de massa

NK – *Natural killer*

NO – Óxido nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

RFE – Real Farmacopeia Espanhola

SOD – Superóxido dismutase

SNC – Sistema nervoso central

TLC – Cromatografia em camada fina

UV – Ultra-violeta

USP – Farmacopeia Norte-americana

I. Introdução

A utilização da Fitoterapia vem desde épocas imemoriais, considerando-se uma área de grande relevância no que se refere a aspectos culturais e medicinais, uma vez que deu origem à Medicina actual. Na China, em 3.000 A.C., já existiam tratados de Fitoterapia, que compilavam as plantas com aplicações medicinais e as respectivas indicações terapêuticas (Cunha *et al.*, 2009).

O conflito entre as formas de cura ditas “alternativas” e o saber científico ocorre a partir do momento em que os considerados leigos exerciam formas alternativas de cura, com recurso a agentes terapêuticos pouco habituais, e este conhecimento era, em geral, desvinculado do conhecimento académico, sendo considerado ilegítimo. No entanto, a utilização das plantas em aplicações medicinais tem persistido, entre outros motivos, pelo facto da Medicina oficial e institucional não conseguir suprir as necessidades da população em geral e pela transmissão de informação da cultura popular associada aos efeitos benéficos de determinadas plantas.

Até há bem pouco tempo a Medicina apresentava uma perspectiva demasiado tecnicista, que via o paciente de modo fragmentado, ao contrário da visão actual, mais abrangente, do homem como um todo. É precisamente neste contexto, aliado à era da globalização, que o ginseng emerge dos tratados da Medicina ancestral chinesa, em cuja comunidade se revela muito popular, especialmente como tónico físico e mental, estimulante e reconstituente (Cunha e Roque, 2005). Por se considerar que esta planta seria capaz de restabelecer a saúde, denominou-se o género de “Panax”, numa referência clara a panaceia, pelo que era utilizado na Idade Média no tratamento de todo o tipo de patologias (Cunha e Roque, 2005).

Actualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a importância de fitoterápicos como o ginseng, sugerindo-o como uma alternativa viável e relevante aos tratamentos medicamentosos tradicionais de doenças cardiovasculares, neurológicas e oncológicas, mas principalmente na prevenção das mesmas. Encontra-se também

indicado para casos de fadiga e debilidade, aumentando as capacidades físicas e cognitivas.

Desta forma, é importante a participação dos profissionais de saúde no desenvolvimento, no controlo, no aconselhamento e na dispensa de fitoterápicos como o ginseng, visando uma integração da sabedoria popular no conhecimento utilizado pelo sistema de saúde oficial, possibilitando alternativas de valor acrescentado aos utentes, no sentido de promover o bem-estar e a qualidade de vida. Para tal, torna-se essencial a compilação de toda a informação disponível, incluindo todos os estudos laboratoriais e clínicos com o ginseng, de forma a torná-la mais acessível aos profissionais de saúde e a todos os interessados em geral, consistindo no principal objectivo deste trabalho.

II. Generalidades

2.1. Definição

A denominação de “ginseng” refere-se à raiz ou rizoma de *Panax ginseng* C.A. Meyer (família Araliaceae), uma planta perene de pequenas flores brancas (que florescem a partir do terceiro ano do seu ciclo de vida) e bagas vermelhas (frutos), também conhecida por “ginseng coreano” devido à sua origem, apesar de actualmente ser cultivada em todo o mundo (Figura 1) (WHO, 1999). No entanto, tornou-se vulgar designar erroneamente por “ginseng” outras espécies, algumas do mesmo género, como *P. quinquefolium* (“ginseng americano”, nordeste dos Estados Unidos da América e Canadá), *P. notoginseng*, (sul da China e norte do Vietname), *P. vietnamensis* (Vietname central), *P. japonicus* (Japão) e *P. Pseudoginseng* (região dos Himalaias) e outras espécies de géneros diferentes, como o caso de *Eleutherococcus senticosus* (“ginseng siberiano”, Sibéria) e de *Pfaffia paniculata* (“ginseng brasileiro”, Brasil) (Helms, 2004; Awang e Li, 2008).



Figura 1. Gravura representativa do aspecto geral da planta madura (6-7 anos) de *Panax ginseng*.
Fonte: http://1dentalhealthblog.files.wordpress.com/2010/07/panax_ginseng.jpg?w=243&h=300.

Cada uma destas espécies apresenta grandes similaridades mas também grandes disparidades na respectiva constituição química, nas propriedades medicinais e nos efeitos terapêuticos correspondentes. Assim, apesar de determinadas acções serem sobreponíveis entre as várias espécies, a investigação científica tem provado aplicações terapêuticas distintas para cada uma delas.

O ginseng comercializado pode classificar-se em três categorias, de acordo com o processamento a que é sujeito (Figura 2) (Yun e Choi, 1998; Awang e Li, 2008; Choi, 2008):

- **Fresco**, que se resume à raiz não processada, geralmente de cor branca-amarelada clara;
- **Branco**, que consiste no ginseng fresco pelado e desidratado à temperatura ambiente, ao qual são retiradas as raízes secundárias e as radículas;
- **Vermelho**, obtido através da exposição das raízes ao vapor de água, com posterior secagem, com retirada das raízes secundárias e das radículas mas não da periderme, processo que altera a cor do produto (vermelho-acastanhado) e que permite conservar a raiz por um grande período de tempo.



Figura 2. Diferentes tipos de ginseng comercializados: fresco (1); branco (2); vermelho (3).

Fonte: (1) <http://image.made-in-china.com/2f0j00LCKtJjKzZbpG/White-Ginseng-Root.jpg>; (2) <http://www.kanglihealth.com/images/12.jpg>; (3) <http://i486.photobucket.com/albums/rr224/peterli1981/418.jpg>

O processamento do ginseng vermelho desencadeia determinadas alterações químicas nos seus constituintes, nomeadamente reacções de hidrólise (Awang e Li, 2008; Lau *et*

al., 2009). No entanto, estas reacções têm resultados benéficos, no sentido de potenciar a sua acção biológica, como será explicitado mais adiante, neste trabalho.

2.2. Origem, habitat e distribuição geográfica

Panax ginseng C.A. Meyer é uma planta nativa do nordeste da China e da Coreia, amplamente utilizada como agente fitoterapêutico na Ásia oriental, pelo menos desde há 4000 anos (Coon e Ernst, 2002; Kennedy e Scholey, 2003; Yun, 2003; Tracy, 2007). Cunhado pelo botânico C. A. Meyer, o nome do género, “Panax”, tem origem grega, resultante da contracção das palavras “pan” (todo) e “akos” (cura), que significa “panaceia”, o que converge na crença de que será capaz de beneficiar todo o corpo (Nocerino *et al.*, 2000; Choi, 2008; Jia *et al.*, 2009). O termo “ginseng” deriva de um termo chinês que designa “raiz-homem”, devido às semelhanças morfológicas da raiz da planta com o corpo humano (Figura 3) (Yun, 2001; Radad *et al.*, 2006).



Figura 3. Raiz de *P. ginseng*, de morfologia antropomórfica (adaptado de Yun, 2001).

Quanto à sua distribuição geográfica, há que distinguir duas categorias de *P. ginseng*: o cultivado e o selvagem (espontâneo). O ginseng pode então ser cultivado, geralmente em planícies, e colhido após um período de 5 a 6 anos, quando atinge a maturação (Figura 4) (Schlag e McIntosh, 2006). Já a planta espontânea surge em zonas montanhosas (800-1500 m de altitude) e caracteriza-se por um crescimento mais lento e

por uma maior susceptibilidade às alterações climáticas, desenvolvendo-se melhor em zonas com flutuações de temperatura e com menor exposição directa à luz solar, como a sombra de densas e húmidas florestas (Jung *et al.*, 2006).



Figura 4. Plantação de *P. ginseng* em planícies com elevado índice de humidade e zonas de sombra (adaptado de Yun, 2001).

Data do ano de 1122 A.C. o primeiro registo do cultivo de *P. ginseng* na Coreia, por transplantação de sementes germinadas (Yun, 2001). Em 1709, Jartoux, um jesuíta francês enviado para a China em missão apostólica reconhece a planta, associando-a aos efeitos terapêuticos descritos nos tratados de plantas medicinais da época, e envia-a a um seu colega, o padre Lafitau, no Canadá (Yun, 2001). Este, por seu turno, consegue cultivá-la nas suas propriedades.

No entanto, a demanda pelo ginseng supera largamente a oferta, pelo que, em 1878 se tenta a produção em larga escala no Jardim Botânico da Jamaica e, mais tarde e com maior sucesso, no continente americano (Yun, 2001). Actualmente, podem encontrar-se plantações de *P. ginseng* em países como a Coreia, Japão, China, Rússia, Estados Unidos da América e Alemanha (Wu e Zhong, 1999).

Todas as partes da planta contêm compostos farmacologicamente activos, apesar de estarem mais concentrados na raiz, pelo que se podem encontrar no mercado em diversas formas e preparações, isoladas ou em misturas com outros ingredientes: raiz fresca, extractos alcoólicos, cápsulas, tisanas, extractos secos pulverizados, cigarros, entre outras (WHO, 1999; Wu e Zhong, 1999; Coon e Ernst, 2002).

Podem encontrar-se monografias sobre o ginseng nas Farmacopeias de alguns países, incluindo China, Japão, Estados Unidos da América, Reino Unido, Suíça, França, Alemanha, Áustria, Espanha e Portugal, onde se referem as suas propriedades como tónico adaptogénico, estimulante e afrodisíaco (Attele *et al.*, 1999; Kitts e Hu, 2000; Coon e Ernst, 2002; Choi, 2008; Jia *et al.*, 2009).

2.3. Aplicações etnomedicinais

A Medicina tradicional chinesa proclama desde tempos imemoriais os efeitos bioactivos benéficos do ginseng no bem-estar e na saúde humana como agente anti-fadiga, anti-idade, antitumoral e fortalecedor do sistema imunitário (Schlag e McIntosh, 2006; Saw *et al.*, 2010). Neste contexto, é frequentemente utilizado e considerado eficaz em cefaleias, tonturas, cansaço físico e mental, asma e impotência. Atribui-se ainda ao ginseng a capacidade de restabelecer distúrbios das vísceras (baço, estômago, fígado, cólon), de incrementar a resistência a agentes externos causadores de doença (actividades antimicrobiana e antioxidante) e de promover as capacidades físicas e mentais (Park *et al.*, 2005b). No entanto, apenas recentemente se confirmaram cientificamente algumas das (inúmeras) presumíveis propriedades, pelo que o seu uso no Mundo Ocidental é limitado. Apesar disso, o extracto da raiz de *P. ginseng* é profusamente consumido a nível mundial, geralmente sob a forma de suplementos alimentares (monopreparações ou misturas de agentes fitoterápicos; comprimidos, cápsulas, solução oral), como tónico adaptogénico, anti-fadiga e anti-stress (Figura 5) (Kennedy e Scholey, 2003).

No continente asiático o seu uso amplifica-se em diversas formas de administração, desde tisanas a sopas e cosméticos (Wu e Zhong, 1999).



Figura 5. Cápsulas de extracto puro de *P. ginseng* G115® (Pharmaton), comercializadas em Portugal como tónico e energizante natural Ginsana®.

Fonte: http://s2.kuantokusta.pt/img_upload/produtos_saudebeleza/8718_3_ginsana-extracto-puro-de-ginseng-g115.jpg.

III. Composição Química

A planta de ginseng tem sido amplamente estudada, no âmbito da Medicina, na contenda da descoberta de novos compostos farmacologicamente activos. Como resultado, foram isolados dezenas de compostos distintos, dos quais mais de 150 são saponinas, das raízes e também de outras partes da planta, como folhas, flores e frutos (Bruneton, 1999; Cunha e Roque, 2005; Jia *et al.*, 2009):

- **Saponinas**, designadas por “ginsenosídeos”, que consistem num tipo de glicosídeo constituído pela sapogenina triterpénica, à qual se liga um ou mais monossacarídeos (oses);
- **Polissacarídeos**, dos quais se destacam os panaxanos, polissacarídeos heterogéneos do tipo peptidoglicano;
- **Polienos**, nos quais se incluem o falacrinol, o falcarintriol e o ácido linolénico;
- **Flavonóides**;
- **Vitaminas do grupo B**;
- **Óleos essenciais sesquiterpénicos** (0,05%), como α -cadinol, α -bisabolol, thujopseno, e ácido n-hexadecanóico.

Apesar da grande diversidade de espécies químicas presente na raiz de ginseng, são os ginsenosídeos que apresentam actividade biológica pronunciada, além de se encontrarem em quantidades elevadas, em relação aos restantes compostos. É precisamente por este motivo que os ginsenosídeos têm sido profusamente analisados.

Neste ponto, há que distinguir as duas categorias de *P. ginseng*, já referidas anteriormente: a planta cultivada e a selvagem (espontânea). Das diferentes condições de crescimento resulta uma variação da composição química entre as duas categorias, pelo que geralmente se detecta uma maior concentração de compostos biologicamente activos na planta selvagem (Jung *et al.*, 2006; Schlag e McIntosh, 2006; Shi *et al.*, 2007). Além disso, deve também atender-se ao processamento a que a raiz é sujeita, ou seja, se se trata de ginseng fresco, branco ou vermelho, já que a mesma raiz pode exibir um perfil químico distinto, de acordo com o tratamento a que é sujeita, como já foi mencionado.

3.1. Ginsenosídeos

Os ginsenosídeos, aos quais se atribuem os principais efeitos terapêuticos da planta, apesar dos mecanismos de acção ainda não serem totalmente conhecidos, são saponósidos triterpénicos tetracíclicos polihidroxilados, apresentando uma estrutura básica semelhante. São os grupos hidroxilo dos ginsenosídeos que permitem a interacção com a extremidade polar dos fosfolípidos membranares e o grupo β -OH do colesterol. Por outro lado, o esqueleto triterpénico hidrofóbico interage com as cadeias hidrofóbicas de ácidos gordos e do colesterol (Jia *et al.*, 2009).

As propriedades biológicas de cada ginsenosídeo estão directamente relacionadas com o tipo, a posição e o número dos resíduos osídicos associados a C₃, C₆ e C₂₀, através de ligações glicosídicas (

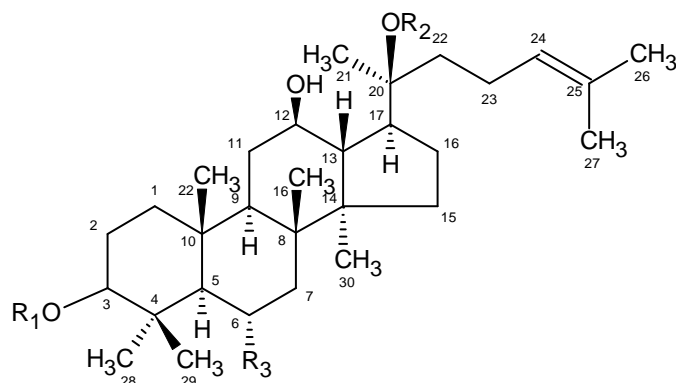
Figura 6) (Radad *et al.*, 2006; Qi *et al.*, 2010).

De uma maneira geral, os ginsenosídeos caracterizam-se pela sapogenina triterpénica tetracíclica (tipo damarano), que, por sua vez, se divide em três subgrupos, de acordo com as analogias estruturais e respectiva hidrofilia da aglicona: protopanaxatriol; protopanaxadiol; e ocotilol, com um anel epóxido pentacíclico ligado ao C₂₀ (Figura 7) (Attele *et al.*, 1999; Radad *et al.*, 2006).

Os ginsenosídeos do tipo oleanano classificam-se de acordo com o éster osídico derivado do ácido oleanólico, de esqueleto triterpénico pentacíclico (Figura 8) (Sparg *et al.*, 2004).

Para facilitar a nomenclatura, os ginsenosídeos integram-se nas subclasses Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg, Rh e Ro, com polaridades decrescentes de “a” a “o”, diferenciando-se pela respectiva mobilidade numa placa de cromatografia de camada fina (TLC), ou seja, pelo factor de retenção (R_f) (Park *et al.*, 2005b; Lou *et al.*, 2006). Assim, o Ra fica mais próximo do ponto da aplicação na placa de TLC do que o Ro que, por seu lado, é o que mais se distancia do mesmo ponto.

Nas saponinas derivadas do protopanaxadiol incluem-se os ginsenosídeos Ra₁, Ra_{1_3}, Ra₂, Rb₁, Rb_{1_3}, Rb₂, Rb₃, Rc, Rc₂, Rd, Rd₂ e Rh₂; o (20S)-ginsenosídeo Rg₃; e os malonil-ginsenosídeos Rb₁, Rb₂, Rc, e Rd (WHO, 1999).



Ginsenosídeo	R ₁	R ₂	R ₃
Protopanaxadiol	-H	-H	-H
Ra₁	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu-(1→6)-Ara(p)-(1→4)-Xil	-H
Ra₂	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu-(1→6)-Ara(f)-(1→2)-Xil	-H
Rb₁	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu-(1→6)-Glu	-H
Rb₂	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu-(1→6)-Ara(p)	-H
Rb₃	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu-(1→6)-Xil	-H
Rc	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu-(1→6)-Ara(f)	-H
Rd	-Glu-(1→2)-Glu	-Glu	-H
Protopanaxatriol	-H	-H	-OH
Rf	-H	-H	-O-Glu-(1→2)-Glu
Rg₁	-H	-Glu	-O-Glu
Rg₂	-H	-H	-O-Glu-(1→2)-Rmn
Rh₁	-H	-H	-O-Glu

Ara(p)= α -L-arabinopiranosilo; Ara(f)= α -L-arabinofuranosilo; Glu= β -D-glucopiranosilo; Rmn= α -L-ramnopiranosilo; Xil= β -D-xilopiranosilo.

Figura 6- Estrutura química dos ginsenosídeos mais comuns isolados do *P. ginseng*.

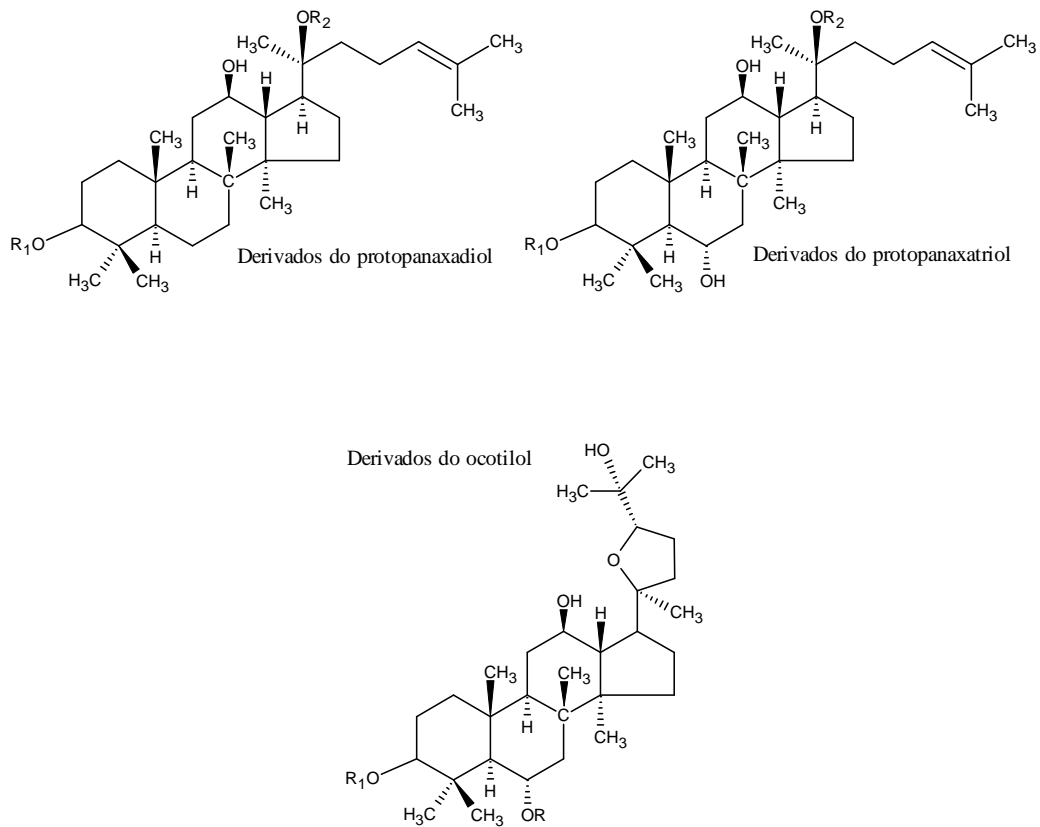


Figura 7. Estrutura química base dos ginsenosídeos do tipo damarano: protopanaxadiol; protopanaxatriol; e ocotilol.

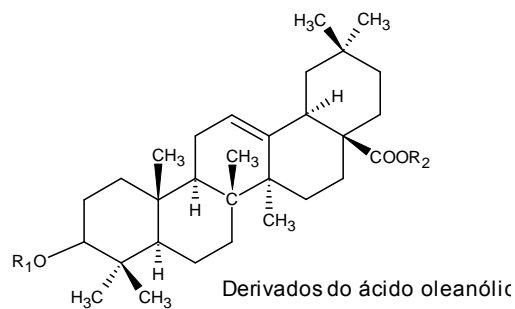


Figura 8. Estrutura química base dos derivados do ácido oleanólico.

Na classe dos derivados do protopanaxatriol encontram-se os ginsenosídeos Re₂, Re₃, Rf, Rg₁, Rg₂, and Rh₁; o 20-gluco-ginsenosídeo Rf; e os (20R)-ginsenosídeos Rg₂ e Rh₁ (WHO, 1999).

Apesar da grande diversidade de ginsenosídeos, os derivados do protopanaxatriol e do protopanaxadiol são largamente os mais abundantes, correspondendo a frações desde 80-90% dos ginsenosídeos totais (Qi *et al.*, 2010). Dos saponosídeos totais encontrados na planta de *P. ginseng*, destaca-se um grupo relativamente pequeno, que inclui os mais abundantes (correspondendo a cerca de 70-90% do conteúdo total em ginsenosídeos nas raízes da planta), correntemente utilizados como marcadores de qualidade em testes laboratoriais: Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Rf, Rg₁ e Rg₂ (Figura 6) (WHO, 1999; Schlag e McIntosh, 2006).

IV. Actividade Biológica

A literatura científica relativa aos efeitos terapêuticos do ginseng é bastante extensa, baseando-se em estudos clínicos, pré-clínicos e laboratoriais, registando-se assim efeitos farmacológicos em diversos níveis: como adaptogénico, com a capacidade de favorecer a recuperação da homeostasia e do equilíbrio metabólico; ao nível do sistema nervoso central (SNC), como estimulante, potenciando as capacidades de memorização e de aprendizagem e como neuroprotector; utilizado na profilaxia da hipertensão e da hiperglicemia; indicado ainda para o alívio do stress e como antipsicótico; com efeito inibidor tumoral e elevado potencial na prevenção destas patologias, nomeadamente ao nível do sistema imunitário; como antimicrobiano; e ainda como estimulante da libido (Nocerino *et al.*, 2000; Jia *et al.*, 2009).

As saponinas isoladas do *Panax ginseng* exibem actividade antifúngica, reduzindo a mobilidade de zoósporos, e antiviral, inibindo a replicação de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral e a síntese de proteínas da cápside do herpesvírus tipo 1 (Simões *et al.*, 1999; Sparg *et al.*, 2004).

Atribuem-se estes efeitos aos compostos activos maioritários, os ginsenósidos, cuja capacidade de direccionar a sua acção a diversos tipos de células e de tecidos, produzindo um vasto leque de respostas farmacológicas, tem sido amplamente investigada (Tabela 1).

Uma vez que os vários ginsenósidos podem despoletar efeitos distintos, atendendo à respectiva farmacodinamia, a farmacologia geral do ginseng torna-se bastante complexa. Na realidade, os ginsenósidos sofrem a clivagem das ligações glicosídicas por acção da β -glucosidase da flora bacteriana intestinal, durante a fase de metabolização, pelo que são os ginsenósidos monoglicosados e os aglicosados que conseguem atingir a circulação plasmática (Tawab *et al.*, 2003; Leung e Wong, 2010).

Como já mencionado anteriormente, quando se sujeita o ginseng ao tratamento térmico sob vapor, os seus ginsenósidos sofrem reacções de hidrólise. Deste processo resultam derivados parcialmente desglicosilados, cuja actividade biológica é geralmente superior

à dos ginsenosídeos originais, daí que o ginseng vermelho seja considerado mais potente do que o ginseng branco ou fresco (Awang e Li, 2008; Lau *et al.*, 2009; Leung e Wong, 2010).

Tabela 1. Acções biológicas associadas aos ginsenosídeos isolados do *P. ginseng*.

Alvo	Acção biológica	Classificação dos estudos	Ginsenosídeos activos	Referências bibliográficas
Todo o organismo	- Adaptogénio - Tónico - Antioxidante	- <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> - clínicos	Rb ₁ , Rb ₂ , Rc, Rd, Re, Rg ₁ e Rg ₃	(WHO, 1999; Kennedy e Scholey, 2003; Panossian e Wagner, 2005; Radad <i>et al.</i> , 2006; Christensen, 2008)
	- Neuroprotector	- <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i>	Rb ₁ , Rg ₁ , Rg ₂ e Rg ₃	(Kim <i>et al.</i> , 1990; Tohda <i>et al.</i> , 2002; Kennedy e Scholey, 2003; Chen <i>et al.</i> , 2006; Radad <i>et al.</i> , 2006; Li <i>et al.</i> , 2007; Naval <i>et al.</i> , 2007; Joo <i>et al.</i> , 2008; Ho <i>et al.</i> , 2010; Fu e Li, 2011)
	- Tónico cerebral (aprendizagem e memória)	- clínicos	Rb ₁ , Rb ₂ , Rc, Rd, Re, Rg ₁ e Rg ₃	(WHO, 1999; Tohda <i>et al.</i> , 2002; Panossian, 2003; Radad <i>et al.</i> , 2006)
Sistema Cardiovascular	- Antihipertensor - Anti-aterosclerótico - Cicatrizante	- <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> - clínicos	Ro, Rg ₁ e Rg ₂	(Kuo <i>et al.</i> , 1990; Jeon <i>et al.</i> , 2000; Friedl <i>et al.</i> , 2001; Scott <i>et al.</i> , 2001; López <i>et al.</i> , 2002; Stavro <i>et al.</i> , 2004; Park <i>et al.</i> , 2005a; Lau <i>et al.</i> , 2009)
Sistema Imunitário	- Imunoestimulante - Anti-inflamatório - Anti-alérgico	- <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> - clínicos	Rb ₁ , Rb ₂ , Rc, Rd, Re, Rg ₁ e Rg ₃	(Cho <i>et al.</i> , 2002; Lee <i>et al.</i> , 2004; Park <i>et al.</i> , 2005b; Sung <i>et al.</i> , 2005; Chen <i>et al.</i> , 2008; Sun <i>et al.</i> , 2008)
Carcinogénese	- Anti-carcinogénico	- <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> - clínicos	Rb ₁ , Rb ₂ , Rg ₃ , Rg ₅ e Rh ₂	(Park <i>et al.</i> , 1997; Helms, 2004; Cheng <i>et al.</i> , 2005; Leung <i>et al.</i> , 2007b; Musende <i>et al.</i> , 2009; Saw <i>et al.</i> , 2010; Jia e Qian, 2011)
Comportamento	- Afrodisíaco	- <i>in vitro</i>		(Radad <i>et al.</i> , 2006)

A complexidade da composição química do ginseng, associada aos efeitos terapêuticos de cada um dos constituintes, dificulta bastante a avaliação da sua actividade biológica. Para contornar este problema, a comunidade científica tem recorrido à padronização dos extractos das várias espécies de ginseng, para efeitos de controlo de qualidade e maior rigor nas determinações de eficácia, actividade e toxicidade (Cunha *et al.*, 2009; Jia *et al.*, 2009). No caso do *Panax ginseng* C.A. Meyer, utiliza-se o extracto G115® (conteúdo total em ginsenósidos de 4%), amplamente conhecido no mercado pelo nome de “Ginsana®”, patenteado pela Pharmaton SA (Figura 5) (Kitts e Hu, 2000; Coon e Ernst, 2002; Leung e Wong, 2010).

Em seguida, é feita uma descrição pormenorizada dos efeitos farmacológicos mais significativos e com maior interesse, no sentido da promoção da saúde e qualidade de vida.

4.1. Actividade adaptogénica e imunomoduladora

As situações de stress agudo ou crónico são capazes de induzir efeitos imunomoduladores em humanos e em modelos animais, podendo inclusivamente exacerbar ou suprimir diversos factores da função imunológica, com consequências adversas para o estado de saúde, de acordo com a natureza e duração da exposição (Padgett e Glaser, 2003). Um exemplo clássico que ilustra esta relação causa-efeito consiste num estudo que regista a resposta imunológica a uma vacina para a hepatite B entre estudantes universitários, considerando parâmetros de stress como a pressão, a ansiedade, o estatuto socioeconómico e o desgaste físico e psicológico da época de exames (Jabaaij *et al.*, 1996). Como resultado, os indivíduos mais fragilizados exibiram um perfil de resposta imune (produção de anticorpos anti-hepatite B; função dos linfócitos T) mais lento e de menor intensidade, relativamente aos menos afectados pelo stress. Na sequência deste processo, é lógico associar uma maior probabilidade de desenvolver doença e períodos infecciosos mais prolongados aos indivíduos que revelam uma resposta imune mais fraca (WHO, 1999).

Brekhman, um dos pioneiros nos estudos experimentais farmacológicos com ginseng, usou o termo “adaptogénio” para caracterizar determinados efeitos associados a esta planta, nomeadamente: (1) o aumento da performance e da resistência física, química, biológica e psicológica, da capacidade de concentração e da vitalidade, em termos genéricos; (2) a indução da reposição da homeostasia em estados patológicos ou de stress; e (3) a inocuidade, não afectando qualquer função orgânica (Brekhman e Dardymov, 1969; Panossian, 2003; Panossian e Wagner, 2005). Actualmente, o conceito de adaptogénio foi reformulado, sendo então definido por uma substância capaz de incrementar a capacidade de adaptação do organismo a factores externos/ambientais adversos e de minimizar eventuais danos por estes provocados, incluindo a perda de vitalidade resultante do envelhecimento (Cunha e Roque, 2005; Panossian e Wagner, 2005).

Em automedicação, o ginseng é comumente administrado em indivíduos saudáveis, como estimulante ou tónico, em estados de fadiga e de stress. No entanto, pode ser prescrito como adjuvante no tratamento de patologias como neurose, depressão, alcoolismo, tuberculose e cancro (Panossian, 2003; Radad *et al.*, 2006). Nesta perspectiva, o conceito de “um fármaco para cada doença” não se adequa a um fármaco adaptogénio, cuja eficácia se baseia na combinação de diversas substâncias activas presentes no extracto de uma única planta.

Os primeiros estudos dirigidos aos adaptogénios tinham como objectivo demonstrar as suas capacidades de potenciar as capacidades de trabalho físico e mental em humanos, à semelhança dos estimulantes “tradicionais”, tais como cafeína, nicotina, anfetaminas e cocaína (Panossian, 2003).

Por definição, estimulantes são compostos que estimulam a actividade do sistema nervoso simpático, produzindo uma sensação de euforia e o aumento do estado de alerta e da capacidade de concentração (Panossian e Wagner, 2005). A este tipo de compostos activos estão frequentemente associadas situações de dependência, de tolerância e de abuso, que podem originar o efeito *rebound*, distúrbios mentais e do sono e sintomas psicóticos.

Os adaptogénios, por seu lado, estimulam o sistema nervoso por mecanismos distintos, associando-se à regulação metabólica dos vários elementos do sistema de resposta aos agentes de stress, modulando a sua actividade, pelo que não produzem os efeitos negativos dos estimulantes “tradicionais” (Panossian, 2003; Panossian e Wagner, 2005). Na tabela seguinte são apresentadas as principais diferenças entre os efeitos dos adaptogénios e os dos estimulantes.

Tabela 2. Diferenças entre os efeitos dos estimulantes e os dos adaptogénios (Panossian, 2003; Panossian e Wagner, 2005).

	Estimulantes	Adaptogénios
Recuperação após carga física exaustiva	Reduzida	Elevada
Depleção de energia	Verificada	Não verificada
Desempenho em stress	Diminuído	Aumentado
Sobrevivências ao stress	Diminuída	Aumentada
Qualidade da recuperação	Má	Boa
Insónia	Verificada	Não verificada

Em termos fisiológicos, os estudos mostram que a administração de uma toma única de adaptogénios activa a formação de corticosteróides por acção sobre o eixo hipotálamo-hipófise-córtex supra-renal (Figura 9) (Kennedy e Scholey, 2003; Cunha e Roque, 2005; Panossian e Wagner, 2005). Na sequência do processo, são também conhecidos locais de acção secundários, como o fígado e os sistemas imunitário e cardiovascular (Christensen, 2008).

Numa situação de stress, as glândulas supra-renais produzem cortisol como resposta adaptativa, pelo que o nível sérico deste corticosteróide é frequentemente referido como marcador anti-stress. Assim, concentrações séricas elevadas de cortisol sinalizam uma boa capacidade de resposta do organismo a um qualquer agente de stress. Estudos demonstram que ginsenósidos como Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re e Rg₃ afectam os níveis séricos de cortisol, de acordo com o tipo de administração (WHO, 1999; Kennedy e Scholey, 2003; Kim *et al.*, 2003a; Kim *et al.*, 2003b). Assim, em dose única, os adaptogénios produzem um aumento da produção de cortisol, enquanto que a administração repetida resulta na normalização dos níveis hormonais (hormona

libertadora de corticotropina, CRH; hormona adenocorticotrópica, ACTH) e do cortisol em valores residuais superiores aos considerados normais (WHO, 1999; Panossian e Wagner, 2005; Christensen, 2008). Este fenómeno consiste numa espécie de treino adaptativo do organismo ao stress, à semelhança do que acontece com o exercício físico, por exemplo. Um indivíduo que não pratique exercício físico responde de forma aguda durante uma corrida, com aumento de formação de cortisol. No caso de um segundo indivíduo que pratique regularmente uma qualquer actividade física, o nível basal de cortisol será superior em relação ao do primeiro sujeito e, perante uma corrida idêntica, o aumento da produção de cortisol será mediano e não tão significativo, uma vez que o seu organismo se encontra mais bem adaptado à situação.

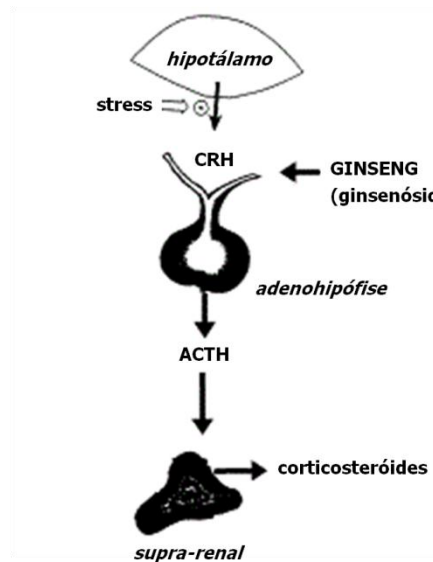


Figura 9. Local da acção adaptogénica dos ginsenosídeos, provocando o aumento da esteroidogénese adrenal por acção indirecta através da glândula pituitária. CRH= hormona libertadora de corticotropina; ACTH= hormona adenocorticotrópica (Nocerino *et al.*, 2000).

Em suma, a actividade adaptogénica atribuída aos ginsenosídeos permite favorecer a resposta ao stress, no sentido de preservar a homeostasia e de reduzir eventuais danos consequentes (Panossian e Wagner, 2005).

Neste ponto, faz sentido referir conjuntamente a actividade imunomoduladora dos ginsenosídeos, uma vez que está directamente associada ao aumento da resistência às agressões externas.

A investigação mais recente vem demonstrar que o ginseng produz múltiplos efeitos ao nível da activação do sistema imunitário (acção imunoestimuladora): incremento da proliferação dos linfócitos; estímulo da produção de citocinas; potenciação da actividade fagocitária dos macrófagos e das células polimorfonucleares; e aumento da actividade das células *natural killer* (NK) (Sun *et al.*, 2007; Tracy, 2007; Chen *et al.*, 2008; Skopińska-Różewska, 2009).

Estudos pré-clínicos demonstram que a administração de extracto de ginseng durante uma semana produz um efeito protector à infecção pelo vírus influenza de 20-30% (Quan *et al.*, 2007). Apesar de este valor ser consideravelmente inferior ao conseguido através da vacinação, a co-administração do antigénio viral inactivado com o ginseng confere uma maior capacidade de anular a imunopatogenicidade, na sequência da infecção viral. Por outro lado, a utilização do ginseng como adjuvante à vacinação assegura que o procedimento se assemelhe o mais possível ao processo biológico da infecção, sendo capaz de iniciar uma resposta imune suficientemente potente (Hu *et al.*, 2003; Rivera *et al.*, 2003; Song e Hu, 2009).

É neste sentido que os ginsenosídeos manifestam a sua função imunomoduladora, apesar de o mecanismo ainda não ser totalmente conhecido, modelando a activação e função de macrófagos, os níveis de linfócitos T, de leucócitos e das citocinas produzidas, de forma a impedir uma resposta imunitária exacerbada (Kim *et al.*, 1990; Rivera *et al.*, 2005; Sun *et al.*, 2007; Song e Hu, 2009; Chae *et al.*, 2010). Os níveis séricos de anticorpos IgG e IgA são também aumentados aquando da administração de ginseng (Quan *et al.*, 2007).

É sabido que os vários ginsenosídeos podem actuar de forma distinta, dependendo do agente que despoleta a reacção imunológica (Attele *et al.*, 1999; Cho *et al.*, 2002). A título de exemplo, o Rg₁ afecta directamente a actividade das células T CD4⁺, promovendo a diferenciação e a resposta e retardando a depleção das células Th, enquanto que os ginsenosídeos Re e o mesmo Rg₁ podem produzir um efeito supressor da proliferação de células T CD8⁺ e da actividade das células NK (Cho *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2004; Sung *et al.*, 2005; Sun *et al.*, 2008).

Os ginsenosídeos Rb₁, Rg₁ e Rg₃ inibem a produção de citoquinas, a expressão do gene COX2 e ainda a libertação de histamina, fenómenos responsáveis pelos sintomas clássicos da resposta inflamatória (dor, calor, rubor, edema), prevenindo assim reacções agravadas, como já foi referido (Park *et al.*, 2005a; Chen *et al.*, 2008).

Estes efeitos farmacológicos revelam as potencialidades dos ginsenosídeos na prevenção e tratamento de infecções, tumores e doenças inflamatórias crónicas como artrite reumatóide, asma e aterosclerose (Christensen, 2008).

4.2. Actividade antioxidante

Da redução do oxigénio molecular (O₂) resultam espécies reactivas de oxigénio (ERO), que incluem formas moleculares de oxigénio, como o peróxido de hidrogénio (H₂O₂), e radicais livres, como o anião superóxido (O₂⁻) e radical hidroxilo (HO[•]), gerados por fontes endógenas (processos biológicos) ou exógenas (poluição; solventes orgânicos; radiação ultra-violeta, UV; entre outras) (Finkel e Holbrook, 2000; Jung *et al.*, 2006). São estes os compostos produzidos e acumulados durante o processo de stress oxidativo, que contribui para o despoletar e progressão de uma miríade de patologias, nomeadamente neurodegenerativas, vasculares, distúrbios metabólicos, neoplasias e envelhecimento precoce (Chae *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011).

Estas espécies radicalares não têm um papel etiológico na maioria dos estados patológicos, mas participam directamente nos mecanismos fisiopatológicos que determinam as complicações associadas (Finkel e Holbrook, 2000; Jung *et al.*, 2006). Estão envolvidas nos mecanismos de processos inflamatórios mas também actuam como mensageiros na manutenção de diversas funções celulares (Thannickal e Fanburg, 2000; Ullrich e Bachschmid, 2000; Droge, 2002). Assim, o equilíbrio entre a formação e a depleção de espécies radicalares no organismo deve ser regulado de forma a que as reacções e processos metabólicos dependentes das mesmas possam ocorrer de forma adequada, a fim de manter a fisiologia celular (Keum *et al.*, 2000; Droge, 2002; Zhao *et al.*, 2011).

Neste ponto, o organismo responde através de um sistema antioxidante, que pode ser enzimático ou não enzimático, que metaboliza estas espécies reactivas, de forma a poderem ser excretadas de forma inócua pelo organismo (Finkel e Holbrook, 2000; Droge, 2002).

O sistema enzimático constitui a primeira linha de defesa às ERO, impedindo a sua formação ou sequestrando-as de forma a impedir que interajam com os alvos celulares (Thannickal e Fanburg, 2000). Atribui-se este efeito a três enzimas essenciais à sobrevivência celular: a superóxido dismutase (SOD), que protege as células aeróbias da acção do radical superóxido, catalisando a conversão deste em H_2O_2 ; a catalase (CAT), que converte o H_2O_2 em água e O_2 ; e a glutathione peroxidase (GPx), que reduz hidroperóxidos a álcoois e H_2O_2 a água, utilizando a glutathione reduzida (GSH) como agente redutor (Finkel e Holbrook, 2000; Magder, 2006).

O sistema antioxidante não enzimático consiste na actividade específica de determinados compostos, adquiridos através da alimentação, entre os quais se incluem certos oligoelementos (por exemplo cobre, selénio, zinco), carotenóides (por exemplo licopeno, betacaroteno), vitaminas (A, E, ácido ascórbico) e flavonóides (Droge, 2002).

Qualquer desequilíbrio decorrente da diminuição dos antioxidantes endógenos ou do aumento da formação de espécies oxidantes gera um estado pró-oxidante, ou seja, de stress oxidativo, que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas (por exemplo proteínas, ADN) e estruturas celulares, podendo inclusivamente resultar na morte celular (Keum *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2011).

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram a actividade antioxidante do ginseng associada à sua capacidade sequestradora de radicais livres (Kim e Park, 2003; Jia *et al.*, 2009). Extractos deste fitoterápico, mais concretamente os ginsenosídeos Rb₁, Rb₂, Rc, Rd e Rg₁, exibem um efeito protector contra a peroxidação lipídica induzida por ERO ou por outros agentes, processo que ocorre principalmente ao nível das membranas ricas em ácidos gordos insaturados, originando alterações morfológicas e funcionais (Keum *et al.*, 2000; Chae *et al.*, 2010).

Outro estudo revelou que, quando administrado durante oito semanas, o ginseng potencia a actividade da SOD e da CAT, reduzindo os níveis séricos de ERO (Kim e Park, 2003). Sabe-se ainda que os derivados do panaxadiol, principalmente o ginsenosídeo Rb₂, induzem a expressão da SOD ao nível da transcrição, promovendo também por esta via a regulação das ERO (Helms, 2004; Chae *et al.*, 2010).

As evidências positivas relacionadas com a actividade antioxidante do ginseng apontam-no como um potencial agente terapêutico suplementar em situações de fadiga, sobretudo crónica, de envelhecimento, na prevenção de neoplasias, na profilaxia de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, entre outras (Cho *et al.*, 2006; Bermejo *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2010).

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

4.3. Actividade anticarcinogénica

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce, na descoberta de novos agentes quimioterápicos e no desenvolvimento da terapia génica, as neoplasias continuam a atingir níveis alarmantes no que diz respeito a taxas de incidência (Entschladen *et al.*, 2004). Assim, a prevenção primária assume elevada importância e é nesse sentido que a comunidade científica dirige a investigação, de forma a identificar e caracterizar agentes preventivos (preferencialmente naturais) não tóxicos, como o ginseng. Yun propõe a classificação dos agentes anticarcinogénicos preventivos não tóxicos em três categorias: órgão-específicos; multi-órgão-específicos; e não específicos (Yun, 2001; Yun, 2003). Sugere ainda que os ensaios clínicos deverão incidir, numa primeira fase, sobre os agentes não específicos, como o ginseng, que, numa perspectiva de tempo e de custo-effectividade, permitirão desenvolver fármacos para uso genérico na prevenção de neoplasias.

O processo contínuo da carcinogénese passa por uma fase de iniciação, que ocorre de forma rápida (horas a dias) e que consiste na ocorrência de alterações irreversíveis ao nível dos ácidos nucleicos, em especial do ADN, perpetuadas através da divisão celular mitótica (Helms, 2004; Sun *et al.*, 2004). A progressão pode demorar anos ou até décadas, durante as quais se estabelece e desenvolve uma lesão pré-maligna proliferativa (tumor), com desenvolvimento de novas linhagens celulares com capacidades proliferativas e invasivas aumentadas (Entschladen *et al.*, 2004). Na sequência das mutações sucessivas, as células tumorais vão perdendo a capacidade de indução da apoptose que, somada à falência na comunicação intercelular, induz o caos celular.

Vários estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram os efeitos anticarcinogénico e antimutagénico dos ginsenosídeos, que se podem manifestar por mecanismos distintos, aliados às propriedades antioxidantes e imunomoduladoras. Certos ginsenosídeos mostram actividade citotóxica e inibitória do crescimento da massa tumoral, enquanto outros inibem a metástase (Yun, 2001; Yun, 2003).

Alguns estudos pré-clínicos demonstraram que os ginsenosídeos Rg₃, Rg₅ e Rh₂ inibem a carcinogénese em tumores induzidos pulmonares, uterinos e mamários, reduzindo a massa tumoral e melhorando a qualidade de vida (Helms, 2004; Jia e Qian, 2011).

Também os ginsenosídeos Rb₁ e o Rh₂ demonstraram acção citotóxica em ensaios *in vivo*, exacerbando sinalizadores homeostáticos (por exemplo deficiências em factores de crescimento) e activando intermediários da cadeia proteolítica (como as caspases, enzimas que quando activadas clivam proteínas vitais à sobrevivência celular) no processo apoptótico (Park *et al.*, 1997; Cheng *et al.*, 2005; Leung *et al.*, 2007b; Musende *et al.*, 2009).

Na fase de proliferação da carcinogénese, sabe-se que o ginsenosídeo Rb₂ inibe a angiogénese, processo crucial para a metástase que consiste na vascularização do tumor, permitindo o acesso de oxigénio e de nutrientes às células neoplásicas (Qi *et al.*, 2010). Na mesma fase, o Rg₃ reduz a adesão da massa tumoral a matrizes extracelulares em neoplasias pulmonares e do cólon com elevado índice metastático (Yue *et al.*, 2006).

Considere-se ainda a patogenia das ERO, que têm um papel importante na fase inicial da carcinogénese, uma vez que podem despoletar e promover estados inflamatórios que, quando prolongados (inflamação crónica), se associam a neoplasias de alto risco, devido à acumulação de alterações celulares graves (Yun, 2001; Helms, 2004; Jia e Qian, 2011). A este nível, a actividade antioxidante do ginseng assume especial relevância, diminuindo as concentrações séricas de ERO e optimizando o sistema de defesa endógeno contra estas espécies químicas, como já foi referido anteriormente.

Apesar das evidências obtidas nos estudos clínicos não serem suficientes para afirmar que o ginseng cura o cancro, a sua aplicação combinada com quimio e radioterapia tem demonstrado resultados favoráveis em ensaios clínicos (Yun, 2001; Jia *et al.*, 2009). Associada aos diferentes mecanismos de acção dos ginsenósidos capazes de modificar as respostas biológicas neste tipo de patologia, a actividade adaptogénica destes acentua a eficácia das terapias convencionais. O ginseng pode, assim, constituir um agente complementar ou coadjuvante à quimioterapia, potenciando a resposta imunitária, atenuando efeitos adversos e fomentando o apetite do paciente (Helms, 2004; Jia e Qian, 2011).

4.4. Actividade protectora cardiovascular

São vários os estudos que reportam o efeito antihipertensor do ginseng e preventivo no processo aterosclerótico, que frequentemente origina o enfarte do miocárdio (Persson *et al.*, 2006; Qi *et al.*, 2011a). Estes factos resultam essencialmente do efeito vasodilatador, associado ao efeito antiagregante plaquetário, parâmetros importantes na prevenção de doenças cardiovasculares e no aumento da esperança de vida (Park *et al.*, 2005b).

Estudos *in vitro* demonstraram que determinados ginsenósidos, nomeadamente Ro, Rg₁ e Rg₂, inibem a agregação plaquetária, mais concretamente impedindo a formação do tromboxano A₂ pelas plaquetas (Kuo *et al.*, 1990; Lau *et al.*, 2009).

O outro efeito importante dos ginsenosídeos consiste na sua capacidade de reduzir a actividade simpaticomimética, induzindo o relaxamento do músculo liso da parede dos vasos sanguíneos (Choi, 2008). Ao nível celular, sabe-se que determinados ginsenosídeos (Rb₁, Re e Rg) activam os canais de Ca²⁺ do endotélio (a fina camada de células mais interna dos vasos sanguíneos), promovendo a hiperpolarização celular e, conseqüentemente, a libertação de óxido nítrico (NO) (Jeon *et al.*, 2000; Friedl *et al.*, 2001; Scott *et al.*, 2001). Este, por seu lado, induz o relaxamento do músculo liso da parede do vaso, provocando a vasodilatação, diminuindo assim a pressão arterial.

Já o ginsenosídeo Rg₁ revela propriedades hipertensoras, facto que suporta os estudos que comprovam a capacidade do *P. ginseng* conseguir normalizar a pressão arterial em estados de hiper e de hipotensão e, por outro lado, não afectar indivíduos normotensos (López *et al.*, 2002; Stavro *et al.*, 2002; Stavro *et al.*, 2004; Park *et al.*, 2005b). Desconhece-se ainda o mecanismo, apesar de os factos indicarem a acção farmacológica ao nível dos receptores e outras proteínas membranares específicas (Attele *et al.*, 1999).

A administração intravenosa e oral de *P. ginseng* induz um decréscimo no consumo de oxigénio pelo miocárdio e produz o já referido efeito vasodilatador, prevenindo danos originados pela reperfusão pós-isquémica (Guan *et al.*, 2006; Poindexter *et al.*, 2006). Neste ponto é importante realçar a actividade antioxidante dos ginsenosídeos ao nível dos cardiomiócitos, tornando-os menos susceptíveis ao stress oxidativo, na sequência da isquémia nos processos trombóticos e tromboembólicos (Qi *et al.*, 2011a).

Segundo alguns ensaios clínicos, o ginseng parece ser eficaz inclusivamente em hiperlipidemias, já que a sua administração oral em humanos com dieta rica em colesterol fez diminuir os níveis séricos de triglicéridos, colesterol total e a agregação plaquetária e ainda aumentar a lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) (Cupp e Morgan, 2000; Kim e Park, 2003; Cho *et al.*, 2006). Apesar destes resultados terem sido corroborados por outros ensaios clínicos e pré-clínicos (Ismail *et al.*, 1999; López *et al.*, 2002), surgiram evidências contraditórias, nomeadamente num estudo realizado por Sotaniemi, em que se administrou ginseng a pacientes diabéticos não insulino-dependentes durante seis semanas, sem se observarem quaisquer efeitos nos níveis de

lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de HDL, colesterol total e triglicérides (Cupp e Morgan, 2000), e num outro, realizado por Morteza, com um grupo de pacientes hiperlipidémicos sujeitos a um tratamento diário com ginseng durante oito semanas, com resultados idênticos (Morteza *et al.*, 2011). É evidente que estes resultados deverão ser confirmados por novos ensaios.

4.5. Actividade neuroprotectora

As actividades adaptogénica e antioxidante atribuídas ao ginseng contribuem, por si só, para a protecção das células ao nível do SNC (Ye *et al.*, 2011). No entanto, estão demonstradas outras acções específicas dos ginsenos sobre células do SNC, cujos efeitos incluem o aumento do tempo de sobrevivência das células neuronais e a sua recuperação de danos diversos, prevenindo a apoptose e estendendo a rede neuronal (Kennedy *et al.*, 2002; Radad *et al.*, 2006; Ho *et al.*, 2010).

O ginsenosido Rb₁ induz a formação e extensão em comprimento do axónio e/ou das dendrites neuronais (efeito neurotrópico), compensando perdas de neurónios vizinhos e prevenindo, conseqüentemente, a perda de capacidade cognitiva, situação característica das manifestações de demência (Tohda *et al.*, 2002; Kennedy e Scholey, 2003).

Paralelamente, o Rb₁, o Rg₁, o Rg₂ e o Rg₃ conseguem proteger os neurónios da citotoxicidade induzida pelo glutamato e do stress oxidativo provocado pelo H₂O₂, assim como promovem a multiplicação do número de dendrites em cada neurónio (Kim *et al.*, 1990; Li *et al.*, 2007; Naval *et al.*, 2007). Note-se que o glutamato é um neurotransmissor libertado para a fenda sináptica, aquando da transmissão do impulso nervoso, ligando-se aos receptores da célula pós-sináptica. No entanto, este neurotransmissor pode ser neurotóxico quando acumulado em excesso nas sinapses, contribuindo para a degeneração neuronal em situações agudas, como acidente vascular cerebral e choque hipoglicémico, e crónicas, nomeadamente na doença de Alzheimer (Kennedy e Scholey, 2003; Chen *et al.*, 2006; Fu e Li, 2011).

Estudos *in vitro* demonstraram que alguns ginsenosídeos, nomeadamente o Rb₁ e o Rg₁ (dois dos mais abundantes no extracto seco da raiz de *P. ginseng*), modelam a transmissão do impulso nervoso, aumentando ou diminuindo a disponibilidade dos neurotransmissores, no mesmo sentido da sua actividade adaptogénica, ou seja, procurando sempre minimizar qualquer dano celular (Radad *et al.*, 2006). Assim, sabe-se que estes ginsenosídeos conseguem regular a libertação de acetilcolina na fenda sináptica, a sua recaptação e ainda o número de locais disponíveis para essa mesma recaptação, em especial na zona do hipocampo (Lee *et al.*, 2002; Liao *et al.*, 2002). Estas evidências sugerem que estes compostos permitem melhorar a função colinérgica, podendo ser utilizados em casos de perda de memória.

Acrescente-se a estes dados a inibição induzida pelo ginseng, de forma dependente da dose, da recaptação de outros neurotransmissores como o ácido γ -aminobutírico (GABA) (por competição com os respectivos receptores), glutamato, noradrenalina e serotonina em sinaptossomas (fracção subcelular que corresponde ao terminal nervoso intacto, à região do neurónio especializada na neurotransmissão) de animais (Attele *et al.*, 1999; Shim *et al.*, 2000; Radad *et al.*, 2006). Estes resultados explicam os efeitos favoráveis da administração do fitoterápico, no que diz respeito ao incremento dos níveis de concentração, do processamento cognitivo e a diminuição do tempo de reacção das funções sensoriais e motoras (Zhao *et al.*, 2011).

Por outro lado, está também demonstrado que o ginseng modela a actividade dopaminérgica, ao nível dos receptores pré e pós-sinápticos, bloqueando inclusivamente a taquifilaxia induzida por psicoestimulantes, como a morfina, a cocaína, a metanfetamina e a nicotina, por dessensibilização dos receptores correspondentes (Attele *et al.*, 1999; Shim *et al.*, 2000).

Estudos *in vitro* revelaram que o extracto das raízes de *P. ginseng* facilita a sinaptogénese em culturas de células neuronais do córtex cerebral. Na sequência destas evidências, novos estudos *in vivo* e *in vitro* descrevem os benefícios do fitoterápico na profilaxia e cuidados paliativos de patologias neurodegenerativas, nomeadamente nas doenças de Parkinson, de Alzheimer e de Huntington (Ho *et al.*, 2010; Fu e Li, 2011; Ye *et al.*, 2011).

Também os estudos realizados *in vivo*, em modelos animais (roedores) demonstraram que a administração oral de extracto de ginseng G115® protege significativamente dos efeitos neurotóxicos de agentes indutores de parkinsonismo, como a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e seus metabolitos activos (van Kampen *et al.*, 2003). Nestes estudos, os animais tratados com o extracto de ginseng exibem menor perda neuronal selectiva, característica da doença de Parkinson, ao nível dos neurónios dopaminérgicos da substância *nigra pars compacta*, efeito também associado à imunorreactividade diminuída na zona lesada relativamente aos animais não tratados. Os ginsenósidos Rb₁, Rd e Rg₁ aumentam a sobrevivência de células dopaminérgicas em cultura, promovendo a extensão das dendrites, após exposição ao glutamato e à MPTP (Radad *et al.*, 2006; Ho *et al.*, 2010). Também nestes casos se desconhecem os detalhes do mecanismo de acção. Sabe-se, no entanto, que estes ginsenósidos atenuam a apoptose induzida pelo MPTP, suprimem o stress oxidativo originado pela auto-oxidação da dopamina e potenciam o factor de crescimento neuronal (Liao *et al.*, 2002; Ye *et al.*, 2011).

O ginsenósido Rg₃ promove a acção fagocitária da microglia na remoção da proteína fibrilar β -amilóide que se acumula nos neurónios até provocar a morte celular, constituindo assim as placas senis, como consequência da degenerescência neuronal característica da doença de Alzheimer (Chen *et al.*, 2006; Joo *et al.*, 2008; Fu e Li, 2011).

V. Efeitos Secundários

Numerosos estudos clínicos reportam uma baixa incidência de efeitos secundários associados ao ginseng, quando administrado na dose recomendada em monopreparações (Coon e Ernst, 2002).

No entanto, em 1979, registou-se pela primeira vez o “síndrome de abuso do ginseng”, como resultado da sobredosagem continuada durante um mês (WHO, 1999; Tracy, 2007). A sintomatologia que o caracteriza assemelha-se aos efeitos originados pelos corticosteróides, que inclui: insónia, tensão nervosa e irritabilidade, resultantes da excitação do sistema nervoso central; hipertensão; erupções cutâneas; edema; diarreia, sobretudo matinal (WHO, 1999; Nocerino *et al.*, 2000; Coon e Ernst, 2002; Cunha e Roque, 2005; Cunha *et al.*, 2009).

Na dosagem recomendada, a incidência de efeitos adversos é relativamente reduzida, de baixa intensidade/gravidade e geralmente reversível (Coon e Ernst, 2002). Apesar de raros e de a incidência exacta destes efeitos ser desconhecida (apenas cerca de 40% dos estudos clínicos randomizados procura avaliar este ponto), os mais frequentes são de natureza gastrointestinal, como náuseas, diarreia, dor abdominal, vómitos, flatulência, ou distúrbios de sono (Lee e Son, 2011).

Também foram reportados efeitos estrogénicos em mulheres (pré e pós-menopausa), como mastalgias e metrorragias, na sequência do uso de ginseng, administrado por via oral ou tópica (dermocosméticos) (WHO, 1999; Kabalak *et al.*, 2004; Cunha e Roque, 2005). Na sequência destes dados, estudos clínicos posteriores demonstraram, no entanto, que a dose recomendada do extracto padronizado de ginseng não provoca qualquer alteração no estado hormonal de homens ou mulheres (Tracy, 2007).

Sabe-se ainda que os ginsenósidos Rg₁ e Re são ligandos funcionais dos receptores de glucocorticóides, e os ginsenósidos Rh₁ e Rb₁ são ligandos dos receptores de estrogénio, o que esclarece os efeitos estrogénicos (modelação do sistema endócrino), sobretudo na menopausa, associados aos suplementos alimentares que contenham extracto de *P. ginseng* (Leung e Wong, 2010; Gardiner *et al.*, 2011).

O ginseng está desaconselhado a mulheres grávidas ou em fase de amamentação. Há registos de uma morte neonatal e dois casos de androgenização neonatal (desenvolvimento de características masculinas) em bebés do sexo feminino, após a mãe ter utilizado ginseng durante a gravidez (Ernst, 2002a). Estes registos contrapõem o efeito estrogénico dos ginsenósidos descrito anteriormente, pelo que será necessário aprofundar estes estudos e averiguar a contribuição destes compostos nos efeitos reportados.

Muitos autores têm questionado a qualidade metodológica de grande parte dos estudos clínicos e epidemiológicos sobre a segurança do *P. ginseng* e um dos principais erros apontados centra-se na utilização de suplementos de ginseng cujo extracto não está padronizado (Gillis, 1997; Coon e Ernst, 2002; Ernst, 2002b). Assim, a conclusão que se consegue obter da maioria dos estudos é que o extracto de ginseng deve ser administrado nas doses recomendadas e deve, simultaneamente, garantir-se a ausência de contaminantes.

VI. Interacções Medicamentosas

Uma vez que o *P. ginseng* é comercializado sob a forma de suplemento alimentar, os seus efeitos terapêuticos são subvalorizados pelo consumidor, que muitas vezes se esquece de referir a sua toma ao médico. Esta ocorrência dificulta a farmacovigilância, mais concretamente a detecção de eventuais interacções com fármacos que possam ser administrados em simultâneo.

Os estudos disponíveis sugerem uma potencial interacção entre medicamentos fitoterápicos à base de ginseng e antidepressivos, anticoagulantes orais, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), contraceptivos orais à base de estrogénios, anti-hipertensores e hipoglicemiantes, apesar de nem sempre estar especificada a espécie e a quantidade de ginseng presente no extracto (Tabela 3) (WHO, 1999; Ernst, 2002b; Izzo e Ernst, 2009).

6.1. Anticoagulantes orais

Como já foi mencionado anteriormente, os estudos *in vitro* demonstraram que determinados ginsenosídeos, nomeadamente R₀, R_{g1} e R_{g2}, inibem a agregação plaquetária (Kuo *et al.*, 1990; Coon e Ernst, 2002). Estudos posteriores em humanos sugerem ainda que o ginseng poderá reduzir a acção anticoagulante da varfarina e, por outro lado, potenciar o risco de hemorragia na toma concomitante com ácido acetilsalicílico, heparina, clopidogrel e também com AINES, como ibuprofeno e naproxeno (Abebe, 2002; Jiang *et al.*, 2006). No entanto, como os resultados destes estudos são antagónicos, recomenda-se a monitorização do tempo de pró-trombina no uso simultâneo de anticoagulantes orais e fitoterápicos à base de ginseng (Basila e Yuan, 2005; Jiang *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2008; Colalto, 2010).

Tabela 3. Possíveis interações entre medicamentos fitoterápicos à base de *P. ginseng* e fármacos.

Fármacos (Classe farmacológica)	Ensaio	Mecanismo de interacção	Possíveis efeitos	Referências
Varfarina (Anticoagulantes orais)	Ensaio <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e clínicos Casos reportados (farmacovigilância)	Redução do efeito anticoagulante	↑ risco de tromboembolia	(Jiang <i>et al.</i> , 2006; Colalto, 2010)
Ácido acetilsalicílico, heparina, clopidogrel (Anticoagulantes orais)	Ensaio <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e clínicos Casos reportados (farmacovigilância)	Potenciação do efeito anticoagulante	↑ risco de hemorragia	(Abebe, 2002; Basila e Yuan, 2005)
Fenelzina (Antidrepressivos IMAO)	Casos reportados (farmacovigilância)	Não estabelecido	Cefaleia, insónia, tremor, mania	(Chavez <i>et al.</i> , 2006; Izzo e Ernst, 2009)
Contraceptivos orais à base de estrogénios (Estrogénios)	Ensaio <i>in vitro</i>	Actividade estrogénica sinérgica	Mastalgia, metrorragia	(Dog <i>et al.</i> , 2010)
Nifedipina (Anti-hipertensores inibidores dos canais de Ca ²⁺)	Ensaio <i>in vivo</i>	Efeito antagónico sobre os canais de Ca ²⁺	Cefaleia, obstipação, hipotensão	(Guan <i>et al.</i> , 2006)
Enalapril (Anti-hipertensores IECA)	Ensaio <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	↑ libertação de NO (vasodilatação)	Hipotensão, edema	(Jeon <i>et al.</i> , 2000; Friedl <i>et al.</i> , 2001; Scott <i>et al.</i> , 2001; Persson <i>et al.</i> , 2006; Yi <i>et al.</i> , 2010)
Insulina (Hipoglicemiantes)	Ensaio <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e clínicos	↑ secreção e sensibilidade à insulina	Hipoglicemia grave	(Dey <i>et al.</i> , 2003; Kim e Kim, 2008; Vuksan <i>et al.</i> , 2008; De Souza <i>et al.</i> , 2011)
Extracto fitoterápico de <i>Ginkgo biloba</i>	Ensaio clínicos	Potenciação do efeito adaptogénico (sinergismo)	↑ desempenho da memória e funções cognitivas	(Wesnes <i>et al.</i> , 2000; Kennedy <i>et al.</i> , 2002)
Vacinas contra vírus influenza H3N2, febre aftosa, doença de Newcastle, parvovírus porcino, <i>S. aureus</i>, <i>E. rhusiopathiae</i>)	Ensaio <i>in vivo</i>	↑ da resposta imunológica (mais potente e mais rápida)	↓ dos sintomas adversos	(Hu <i>et al.</i> , 2003; Rivera <i>et al.</i> , 2003; Song <i>et al.</i> , 2009; Song <i>et al.</i> , 2010; Zhai <i>et al.</i> , 2011)

6.2. Antidepressivos

O uso concomitante de ginseng e antidepressivos inibidores da monoamino oxidase (IMAO), mais concretamente com a fenelzina, poderá desencadear tremores, cefaleias, insónia, irritabilidade e sintomas de mania (Chavez *et al.*, 2006; Izzo e Ernst, 2009). Apesar do mecanismo envolvido nesta interacção permanecer desconhecido, pode estar relacionado com a actividade do ginseng sobre o sistema nervoso central (SNC), sendo necessária a avaliação adequada dos casos reportados e a prossecução de estudos clínicos que suportem estes factos.

6.3. Estrogénios

O uso concomitante de estrogénios e fitoterápicos à base de ginseng pode provocar o exacerbamento da actividade estrogénica do fármaco, surgindo conseqüentemente sintomas como mastalgia e metrorragia, já referidos anteriormente como efeitos adversos do *P. ginseng* (Dog *et al.*, 2010).

6.4. Anti-hipertensores

Foram também publicados ensaios *in vitro* e *in vivo* que atestam o efeito vasodilatador e, conseqüentemente, hipotensor, associado ao extracto padronizado G115® de *P. ginseng*. Assim sendo, e porque os mecanismos de interacção não estão totalmente esclarecidos, deve-se evitar a sua associação a fármacos anti-hipertensores, em especial os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) a fim de evitar o agravamento do efeito terapêutico em reacção adversas, como edema e hipotensão (Persson *et al.*, 2006; Yi *et al.*, 2010).

Recorde-se ainda que os ginsenósidos activam os canais de Ca^{2+} do endotélio vascular, promovendo a libertação de NO e, conseqüentemente, a vasodilatação, diminuindo

assim a pressão arterial (Jeon *et al.*, 2000; Friedl *et al.*, 2001; Scott *et al.*, 2001). Na sequência destes factos, o ginseng poderá também interagir por efeito antagónico com a efectividade de fármacos bloqueadores de canais de cálcio (por exemplo a nifedipina), geralmente utilizados em patologias cardíacas, nomeadamente a insuficiência cardíaca e arritmia (Guan *et al.*, 2006).

6.5. Hipoglicemiantes

Com base em ensaios clínicos, *in vitro* e *in vivo*, o mecanismo de acção hipoglicemiante (antidiabético) dos ginsenósidos pode considerar-se multifactorial, uma vez que estimulam a libertação de insulina a partir das células-beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas (acção secretagoga), retardam a absorção rápida ao nível intestinal e, paralelamente, aumentam a sensibilidade à insulina (Dey *et al.*, 2003; Kim e Kim, 2008). Poderá então diminuir drasticamente os teores de açúcar no sangue e este efeito confere algum risco para diabéticos, o que exige uma monitorização rigorosa da glicémia, em caso de uso concomitante de extracto de ginseng com fármacos hipoglicemiantes orais (por exemplo metformina, tiazolidinadionas) ou com insulina (Vuksan *et al.*, 2008; De Souza *et al.*, 2011).

6.6. Extracto de *Ginkgo biloba*

Há que referir ainda uma interacção positiva, avaliada por ensaios clínicos, que diz respeito ao efeito sinérgico entre os extractos fitoterápicos de *Ginkgo biloba* e de *P. ginseng* (Wesnes *et al.*, 2000; Kennedy *et al.*, 2002). De acordo com os resultados obtidos, a administração combinada dos dois extractos produz um efeito benéfico no desempenho da memória e nas funções cognitivas, mais potente do que cada um dos fitoterápicos administrado individualmente.

6.7. Vacinas

A segunda interação positiva refere-se ao efeito imunogénico associado os ginsenósidos, que potencia a qualidade e reduz o tempo da resposta imunológica a diferentes antigénios administrados em ensaios *in vivo* (vacinas contra vírus *influenza*, parvovírus porcino, febre aftosa, *Staphylococcus aureus*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, e doença de Newcastle), conferindo-lhe potencialidades como adjuvante de vacinas (Hu *et al.*, 2003; Rivera *et al.*, 2003; Song *et al.*, 2009; Song e Hu, 2009; Song *et al.*, 2010; Zhai *et al.*, 2011).

Em teoria, o ginseng poderá ainda potenciar os efeitos de outros fármacos simpaticomiméticos (estimulantes do SNC, como cafeína, teofilina, teobromina, epinefrina), no sentido de melhorar o desempenho e a resistência física e mental (Kennedy *et al.*, 2004). No entanto, não foram ainda publicadas evidências que atestem este efeito.

A utilização do ginseng, associada à administração de qualquer um dos fármacos referidos anteriormente deve, portanto, ser acautelada e supervisionada, em especial no caso de fármacos com janela terapêutica estreita, como é o caso da varfarina.

VII. Controlo de Qualidade e de Autenticidade

Tem-se verificado que, na tentativa de responder ao aumento do consumo e de reduzir os custos associados aos produtos contendo extracto de raiz de *P. ginseng* disponibilizados no mercado, são misturados extractos de outras partes da planta e/ou de outras espécies de ginseng (Wang *et al.*, 2009; Qi *et al.*, 2011b).

Através de métodos analíticos adequados, precisos e rigorosos, como testes químicos, espectroscópicos e cromatográficos, é possível garantir o controlo de qualidade e de autenticidade do extracto de *P. ginseng*, de acordo com os preceitos definidos pelas várias Farmacopeias que integram a monografia deste fitoterápico (Rapaka e Coates, 2006). Na Tabela 4 resumem-se os ensaios de controlo analítico e os limites admitidos de algumas Farmacopeias, nomeadamente a japonesa, britânica, norte-americana, espanhola e portuguesa. Note-se que as monografias referem-se à raiz seca da planta, pulverizada ou inteira, ou seja, ao ginseng branco.

A raiz seca e pulverizada de *P. ginseng* apresenta uma aparência muito semelhante às de *P. quinquefolius* e de *P. notoginseng*, o que dificulta a diferenciação morfológica das espécies (Wan *et al.*, 2007). Paralelamente, os respectivos valores de mercado podem ser muito variáveis, o que propicia a adulteração dos extractos fitoterápicos com outras espécies do género *Panax* (Leung *et al.*, 2007a; Wang *et al.*, 2009).

Uma vez que saponinas diferentes podem manifestar actividades farmacológicas distintas ou até mesmo antagónicas, é de extrema importância conhecer o conteúdo real e as respectivas proporções dos ginsenósidos nos extractos utilizados, o que implica numa primeira fase, determinar a espécie a partir da qual se pretende obter um determinado fitoterápico (Dong *et al.*, 2003). Apenas desta forma se consegue garantir o efeito terapêutico pretendido e a segurança do fármaco administrado, prevenindo efeitos adversos ou indesejáveis, resultantes das adulterações do extracto.

De salientar que a composição em ginsenósidos varia de acordo com as condições de cultivo (tipo de solo, intensidade da exposição solar, temperatura, humidade, estado de

desenvolvimento da planta) e com o tipo de processamento (Dong *et al.*, 2003; Schlag e McIntosh, 2006; Lee *et al.*, 2011).

Tabela 4. Ensaio de controlo de qualidade para a raiz de *Panax ginseng*, segundo as Farmacopeias japonesa (JP), britânica (BHP), norte-americana (USP), espanhola (RFE) e portuguesa (FP) (López *et al.*, 2002; INFARMED, 2005).

Ensaio	Valor	Farmacopeia(s)
Elementos estranhos (matéria orgânica estranha)	2%	JP, USP e FP
Perda por dessecação	10%	RFE, BHP e FP
	12%	USP
Cinzas totais	7%	RFE e FP
	8%	USP e BHP
	4,2%	JP
Cinzas insolúveis em ácido clorídrico	1%	USP, RFE e FP
	2%	BHP
<i>Panax quinquefolium</i>	Caso não se verifique no cromatograma de HPLC-UV o pico correspondente ao ginsenosídeo Rf, há contaminação com <i>P. quinquefolium</i>	FP
HPLC-UV (203 nm)	Teor mínimo em ginsenosídeos R _{g1} e R _{b1} de 0,2% e 0,1%, respectivamente	USP
	Teor mínimo em ginsenosídeos R _{g1} + R _{b1} de 0,4%	FP
Extracto solúvel em álcool (70%)	> 14%	JP e USP
	> 20%	BHP
Metais pesados	15 ppm	JP
Arsénio	2 ppm	JP
Bactérias totais	10000 bactérias/g	USP
BHC e DDTs totais	< 0,2 ppm	JP

Os regulamentos da *Food and Drug Administration* (FDA) exigem a padronização dos extractos botânicos utilizados em suplementos alimentares. Como já foi referido anteriormente, a tarefa não está facilitada para um extracto de *P. ginseng*, devido à complexidade e heterogeneidade da sua composição. Está disponível no mercado o

extracto G115® (Pharmaton SA), com um conteúdo total em ginsenosídeos de 4%, que constitui uma referência para o *P. ginseng*, especialmente em ensaios clínicos, como já foi referido anteriormente. No entanto, o seu perfil químico permanece desconhecido.

Dos métodos descritos nas Farmacopeias e em artigos científicos para a determinação do conteúdo em ginsenosídeos, citam-se frequentemente a cromatografia líquida de alta performance (HPLC), a cromatografia gasosa (GC) e a TLC, constituindo assim os métodos clássicos na autenticação da espécie (Fuzzati, 2004; INFARMED, 2005; Wan *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2009; Qi *et al.*, 2011b).

A determinação do perfil químico completo exige alguma complexidade de métodos analíticos, tendo em conta parâmetros como métodos de extração, purificação e detecção e análise de resultados. Para tal, utilizam-se tecnologias hífenizadas, geralmente HPLC e GC acopladas a detecção por *diode array* (DAD), ressonância magnética nuclear de protão (¹H-RMN), espectrometria de massa (MS), espectroscopia UV e ensaio imunoenzimático (ELISA) (Angelova *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2009; Qi *et al.*, 2011b).

Para a autenticação de um extracto bruto (que não foi submetido a técnicas de purificação) não é necessário traçar um perfil químico completo. Na prática, recorre-se a técnicas analíticas simples, como HPLC, GC, ¹H-RMN, espectroscopia de infravermelho (IV) e espectroscopia de Raman, nas quais se utilizam marcadores específicos que permitam distinguir as várias espécies de ginseng, assim como a respectiva origem geográfica e a idade da planta (Dong *et al.*, 2003; Fuzzati, 2004; Guan *et al.*, 2007; Kang *et al.*, 2008; Lu *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009).

A metodologia utilizada depende da abordagem analítica, ou seja, se se pretende determinar o conteúdo total em saponinas, um determinado ginsenosídeo (marcador) ou um grupo de constituintes (p.e. derivados do protopanaxatriol) (Angelova *et al.*, 2008).

O conteúdo total em ginsenosídeos é superior no *P. notoginseng* (9,8%) quando comparado com o do *P. quinquefolius* (7,0-7,3%) e o do *P. ginseng* (4,8-5,2%), sendo a diferença mais significativa neste último (Lu *et al.*, 2008).

Por outro lado, o ginsenósido Rf apenas está presente no *P. ginseng*, podendo ser considerado como o seu marcador químico. Também nesta última espécie se pode encontrar o ginsenósido Rb₂ em quantidades elevadas, enquanto que nas outras espécies é detectado apenas em quantidades residuais (Qi *et al.*, 2011b). Assim como se utiliza o Rf como marcador para *P. ginseng*, o notoginsenósido R₁ e o pseudoginsenósido F₁₁ identificam o *P. notoginseng* e o *P. quinquefolius*, respectivamente (Li *et al.*, 2000; Wan *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2010). No entanto, o F₁₁ e o Rf exibem pesos moleculares e tempos de retenção semelhantes, pelo que só podem distinguir-se por técnicas com grande especificidade, como por exemplo HPLC-MS e ²D-RMN (Li *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2010; Qi *et al.*, 2011b).

Uma forma de contornar estas limitações dos marcadores analíticos consiste nas proporções relativas entre determinados ginsenósidos, mais concretamente Rg₁/Re, Rg₁/Rb₁ e Rb₂/Rb₁ (Schlag e McIntosh, 2006; Wan *et al.*, 2007; Qi *et al.*, 2011b). Para o *P. quinquefolius*, Rg₁/Re e Rb₂/Rb₁ apresentam valores abaixo de 0,4, enquanto que ao *P. ginseng* se associam valores mais elevados, na ordem de 0,8-3,00 (Schlag e McIntosh, 2006; Wan *et al.*, 2007; Qi *et al.*, 2011b). Em relação a Rg₁/Rb₁, regista-se um limite superior mais elevado, de 1,0, nos extractos de *P. quinquefolius*, podendo sobrepor-se aos valores de 0,8-3,00 registados para o *P. ginseng* (Schlag e McIntosh, 2006; Wan *et al.*, 2007; Qi *et al.*, 2011b). Será, portanto, preferível utilizar mais do que um marcador na autenticação destas espécies para garantir resultados fidedignos.

Note-se que outros ginsenósidos maioritários são utilizados como padrões de referência no controlo de qualidade e autenticação, incluindo Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re e Rg₁ (Tabela 5) (Kitts e Hu, 2000; Guan *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2009; Qi *et al.*, 2011b).

À luz dos desenvolvimentos na biotecnologia molecular, propõem-se aplicações de ferramentas genéticas nas metodologias de autenticação do ginseng, mais precisamente ao nível do ADN. Alguns autores alegam que estes métodos oferecem fortes vantagens, atendendo a que não dependem das condições ambientais ou de processamento para apresentar resultados fidedignos (Hon *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2011).

Tabela 5. Limites quantitativos de ginsenosídeos marcadores, estabelecidos por diversos organismos internacionais, no que concerne ao controlo de qualidade de extracto seco de raiz de *P. ginseng* (WHO, 1999; Jia *et al.*, 2009; Qi *et al.*, 2011b).

Marcador	Limite	Referência
Rb₁	> 0,4%	Farmacopeia Europeia
	> 0,1%	USP
Rg₁	> 1,5%	OMS
	> 0,4%	Farmacopeia Europeia
	> 0,2%	USP
Rg₁ + Rb₁	> 0,4%	FP
Rb₁, Rb₂, Rc, Re, Rg₁, e Rd	> 3,0% (teor total)	USP

Uma vez que o ginseng constitui um dos fitoterápicos mais populares e, consequentemente, mais consumidos a nível mundial, é de extrema importância que as autoridades competentes adotem metodologias analíticas comuns, de forma a estabelecer parâmetros de qualidade que permitam o controlo dos produtos comercializados. A introdução de monografias em diversas farmacopeias permite uma primeira abordagem sobre este ponto. No entanto, será ainda necessário harmonizar as especificações e os métodos analíticos, num contexto globalizante.

VIII. Conclusões

A investigação científica tem vindo a corroborar os preceitos da Medicina tradicional asiática, no que respeita ao ginseng e às suas características fitoterapêuticas, além de desvelar novas potencialidades como agente terapêutico na Medicina moderna ocidental. Neste sentido, acaba por contrapor a tendência actual da utilização de um fármaco específico para cada patologia, uma vez que actua em diversos órgãos simultaneamente e, sobre cada um deles em várias frentes, potenciando o efeito isolado de cada um dos seus constituintes.

Assim, o *P. ginseng* actua ao nível do SNC, activando mecanismos neuroprotectores; promove a homeostasia, conferindo uma maior resistência física e mental aos agentes de stress e potenciando as funções cognitivas; regula o sistema imunitário, modelando a sua resposta, aumentando a sua eficácia e minimizando os respectivos efeitos adversos; actua como vasodilatador que, associado ao efeito inibidor da agregação plaquetária, lhe confere propriedades protectoras do sistema cardiovascular. Adicione-se ainda a actividade antioxidante dos ginsenosídeos, de extrema importância nos efeitos anticarcinogénico e neuroprotector, pelo que se interligam mecanismos distintos, de forma a potenciar a resposta sem provocar desequilíbrios nefastos.

Os múltiplos ginsenosídeos têm vindo a ser extensivamente estudados, pelo que se confirma constituírem a principal fracção com actividade biológica do ginseng, sem desconsiderar outros compostos nele presentes que, associados, produzem efeitos terapêuticos complexos e multidireccionados. Como consequência, desconhecem-se ainda grande parte dos mecanismos de acção, já que para isso é necessário isolar cada constituinte e avaliar o seu efeito e, simultaneamente, considerar esse mesmo efeito na mistura complexa, em termos de perfil químico, de um extracto da planta. Certos ginsenosídeos apresentam actividades biológicas antagónicas, de forma a poderem actuar consoante as necessidades do organismo, daí a categorização do ginseng como adaptogénio.

Um dos passos importantes no suporte das indicações terapêuticas do ginseng consiste na sua padronização, assegurando assim resultados reprodutíveis nos ensaios clínicos e

laboratoriais e uma associação efectiva da composição do extracto testado a uma determinada acção biológica. Apenas nos estudos mais recentes se utilizam extractos padronizados, com referências às dosagens, ao respectivo teor em ginsenósidos totais e/ou determinados compostos específicos (saponinas, compostos fenólicos).

De acordo com os recursos tecnológicos que a comunidade científica tem em mãos actualmente, é necessária a confirmação de todas as acções farmacológicas associadas ao *P. ginseng* pela Medicina tradicional chinesa, através de ensaios clínicos apropriados (duplo cego, randomizados e de múltiplos centros). A atenção deve dirigir-se aos estudos que permitam elucidar os mecanismos moleculares e vias de actuação para um conhecimento mais profundo que permita assegurar uma administração segura e eficaz do ginseng como agente terapêutico.

IX. Bibliografia

- Abebe, W. (2002). Herbal Medication: Potential for Adverse Interactions With Analgesic Drugs. *Journal of Clinical Pharmacy Therapeutics*, 27 (6), pp. 391-401.
- Angelova, N., Kong, H.-W., Van Der Heijden, R. *et al.* (2008). Recent Methodology in the Phytochemical Analysis of Ginseng. *Phytochemical Analysis*, 19 (1), pp. 2-16.
- Attele, A. S., Wu, J. A. e Yuan, C.-S. (1999). Ginseng Pharmacology: Multiple Constituents and Multiple Actions. *Biochemical Pharmacology*, 58 (11), pp. 1685-1693.
- Awang, D. e Li, M. (2008). The Pharmacologically Active Constituents of White and Red Ginseng Root. *Herbal Gram 80*, pp. 38-49.
- Basila, D. e Yuan, C.-S. (2005). Effects of Dietary Supplements on Coagulation and Platelet Function. *Thrombosis Research*, 117 (1-2), pp. 49-53.
- Bermejo, P., Martín-Aragón, S., Benedí, J. *et al.* (2008). Peripheral Levels of Glutathione and Protein Oxidation as Markers in the Development of Alzheimer's Disease from Mild Cognitive Impairment. *Free Radical Research*, 42 (2), pp. 162-170.
- Brekhman, I. e Dardymov, I. V. (1969). New Substances of Plant Origin Which Increase Nonspecific Resistance. *Annual Review Pharmacology*, 9, pp. 419-430.
- Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales*. Paris, Tec&Doc.
- Chae, S., Kang, K. A., Youn, U. *et al.* (2010). A Comparative Study of the Potential Antioxidant Activities of Ginsenosides. *Journal of Food Biochemistry*, 34, pp. 31-43.
- Chavez, M. L., Jordan, M. A. e Chavez, P. I. (2006). Evidence-Based Drug-Herbal Interactions. *Life Sciences*, 78 (18), pp. 2146-2157.
- Chen, C.-F., Chiou, W.-F. e Zhang, J.-T. (2008). Comparison of the Pharmacological Effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *Acta Pharmacol Sin*, 29 (9), pp. 1103-1108.

- Chen, F., Eckman, E. A. e Eckman, C. B. (2006). Reductions in Levels of the Alzheimer's Amyloid Beta Peptide After Oral Administration of Ginsenosides. *The FASEB Journal*, 20 (8), pp. 1269-1271.
- Cheng, C.-C., Yang, S.-M., Huang, C.-Y. *et al.* (2005). Molecular Mechanisms of Ginsenoside Rh₂-mediated G₁ Growth Arrest and Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 55 (6), pp. 531-540.
- Cho, J. Y., Kim, A. R., Yoo, E. S. *et al.* (2002). Ginsenosides from *Panax ginseng* Differentially Regulate Lymphocyte Proliferation. *Planta Medica*, 68 (6), pp. 497-500.
- Cho, W. C., Chung, W.-S., Lee, S. K. *et al.* (2006). Ginsenoside Re of *Panax ginseng* Possesses Significant Antioxidant and Antihyperlipidemic Efficacies in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *European Journal of Pharmacology*, 550 (1-3), pp. 173-179.
- Choi, K.-T. (2008). Botanical Characteristics, Pharmacological Effects and Medicinal Components of Korean *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29 (9), pp. 1109-1118.
- Christensen, L. P. (2008). Chapter 1 - Ginsenosides: Chemistry, Biosynthesis, Analysis, and Potential Health Effects. *In: Advances in Food and Nutrition Research*. Steve, L. T., Academic Press, pp. 1-99.
- Colalto, C. (2010). Herbal Interactions on Absorption of Drugs: Mechanisms of Action and Clinical Risk Assessment. *Pharmacological Research*, 62 (3), pp. 207-227.
- Coon, J. T. e Ernst, E. (2002). *Panax ginseng*: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions. *Drug Safety*, 25 (5), pp. 323-344.
- Cunha, A. P. e Roque, O. (2005). Esteróis e Triterpenos: Ácidos Biliares, Precursores das Vitaminas D e Fitosteróis, Cardiotônicos, Hormonas Esteróides, Matérias-primas de Núcleo Esteróide Usadas em Sínteses Parciais e Saponósidos. *In: Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 471-473.
- Cunha, A. P., Silva, A. P. e Roque, O. R. (2009). *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cupp, M. J. e Morgan, A. (2000). *Panax ginseng*. *In: Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products*. Nova Jersey, Humana Press, pp. 141-154.

- De Souza, L. R., Jenkins, A. L., Sievenpiper, J. L. *et al.* (2011). Korean Red Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) Root Fractions: Differential Effects on Postprandial Glycemia in Healthy Individuals. *Journal of Ethnopharmacology*, 137 (1), pp. 245-250.
- Dey, L., Xie, J. T., Wang, A. *et al.* (2003). Anti-hyperglycemic Effects of Ginseng: Comparison Between Root and Berry. *Phytomedicine*, 10 (6-7), pp. 600-605.
- Dog, T. L., Marles, R., Mahady, G. *et al.* (2010). Assessing Safety of Herbal Products for Menopausal Complaints: An International Perspective. *Maturitas*, 66 (4), pp. 355-362.
- Dong, T. T., Cui, X. M., Song, Z. H. *et al.* (2003). Chemical Assessment of Roots of *Panax notoginseng* in China: Regional and Seasonal Variations in Its Active Constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51 (16), pp. 4617-4623.
- Droge, W. (2002). Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*, 82 (1), pp. 47-95.
- Entschladen, F., Drell Iv, T. L., Lang, K. *et al.* (2004). Tumour-cell Migration, Invasion, and Metastasis: Navigation by Neurotransmitters. *The Lancet Oncology*, 5 (4), pp. 254-258.
- Ernst, E. (2002a). Herbal Medicinal Products During Pregnancy: Are They Safe? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109 (3), pp. 227-235.
- Ernst, E. (2002b). The Risk-benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Annals of Internal Medicine*, 136 (1), pp. 42-53.
- Finkel, T. e Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, Oxidative Stress and the Biology of Ageing. *Nature*, 408 (6809), pp. 239-247.
- Friedl, R., Moeslinger, T., Kopp, B. *et al.* (2001). Stimulation of Nitric Oxide Synthesis by the Aqueous Extract of *Panax ginseng* Root in RAW 264.7 Cells. *British Journal of Pharmacology*, 134 (8), pp. 1663-1670.
- Fu, L.-M. e Li, J.-T. (2011). A Systematic Review of Single Chinese Herbs for Alzheimer's Disease Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, pp.

- Fuzzati, N. (2004). Analysis Methods of Ginsenosides. *Journal of Chromatography B*, 812 (1-2), pp. 119-133.
- Gardiner, P., Stargrove, M. B. e Low Dog, T. (2011). Concomitant Use of Prescription Medications and Dietary Supplements in Menopausal Women: An Approach to Provider Preparedness. *Maturitas*, 68 (3), pp. 251-255.
- Gillis, C. N. (1997). *Panax ginseng* Pharmacology: A Nitric Oxide Link? *Biochemical Pharmacology*, 54 (1), pp. 1-8.
- Guan, J., Lai, C. M. e Li, S. P. (2007). A Rapid Method for the Simultaneous Determination of 11 Saponins in *Panax notoginseng* Using Ultra Performance Liquid Chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44 (4), pp. 996-1000.
- Guan, Y.-Y., Zhou, J.-G., Zhang, Z. *et al.* (2006). Ginsenoside Rd from *Panax notoginseng* Blocks Ca^{2+} Influx Through Receptor- and Store-Operated Ca^{2+} Channels in Vascular Smooth Muscle Cells. *European Journal of Pharmacology*, 548 (1-3), pp. 129-136.
- Helms, S. (2004). Cancer Prevention and Therapeutics: *Panax ginseng*. *Alternative Medicine Review*, 9 (3), pp. 259-274.
- Ho, Y.-S., So, K.-F. e Chang, R. C. (2010). Anti-aging Herbal Medicine: How and Why Can They Be Used in Aging-associated Neurodegenerative Diseases? *Ageing Research Reviews*, 9 (3), pp. 354-362.
- Hon, C. C., Chow, Y. C., Zeng, F. Y. *et al.* (2003). Genetic Authentication of Ginseng and Other Traditional Chinese Medicine. *Acta Pharmacologica Sinica*, 24 (9), pp. 841-846.
- Hu, S., Concha, C., Lin, F. *et al.* (2003). Adjuvant Effect of Ginseng Extracts on the Immune Responses to Immunisation Against *Staphylococcus aureus* in Dairy Cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 91 (1), pp. 29-37.
- INFARMED (2005). Ginseng. In: *Farmacopeia Portuguesa VIII*. Lisboa, Infarmed, pp. 2162-2164.
- Ismail, M. F., Gad, M. Z. e Hamdy, M. A. (1999). Study of the Hypolipidemic Properties of Pectin, Garlic and Ginseng in Hypercholesterolemic Rabbits. *Pharmacological Research*, 39 (2), pp. 157-166.

- Izzo, A. A. e Ernst, E. (2009). Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs: An Updated Systematic Review. *Drugs*, 69 (13), pp. 1777-1798.
- Jabaaij, L., Van Hattum, J., Vingerhoets, A. J. *et al.* (1996). Modulation of immune response to rDNA hepatitis B vaccination by psychological stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 41 (2), pp. 129-137.
- Jeon, B. H., Kim, C. S., Park, K. S. *et al.* (2000). Effect of Korea Red Ginseng on the Blood Pressure in Conscious Hypertensive Rats. *General Pharmacology: The Vascular System*, 35 (3), pp. 135-141.
- Jia, L. e Qian, K. (2011). An Evidence-based Perspective of *Panax ginseng* (Asian Ginseng) and *Panax quinquefolius* (American Ginseng) as a Preventing or Supplementary Therapy for Cancer Patients. *In: Evidence-based Anticancer Materia Medica*. Cho, W., Springer Netherlands, pp. 85-96.
- Jia, L., Zhao, Y. e Liang, X. J. (2009). Current Evaluation of the Millennium Phytomedicine- Ginseng (II): Collected Chemical Entities, Modern Pharmacology, and Clinical Applications Emanated from Traditional Chinese Medicine. *Current Medicinal Chemistry*, 16 (22), pp. 2924-2942.
- Jiang, X., Blair, E. Y. e Mclachlan, A. J. (2006). Investigation of the Effects of Herbal Medicines on Warfarin Response in Healthy Subjects: A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Approach. *Journal of Clinical Pharmacology*, 46 (11), pp. 1370-1378.
- Joo, S. S., Yoo, Y. M., Ahn, B. W. *et al.* (2008). Prevention of Inflammation-Mediated Neurotoxicity by Rg₃ and Its Role in Microglial Activation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 31 (7), pp. 1392-1396.
- Jung, C.-H., Seog, H.-M., Choi, I.-W. *et al.* (2006). Antioxidant Properties of Various Solvent Extracts from Wild Ginseng Leaves. *LWT - Food Science and Technology*, 39 (3), pp. 266-274.
- Kabalak, A. A., Soyak, O. B., Urfalioglu, A. *et al.* (2004). Menometrorrhagia and Tachyarrhythmia After Using Oral and Topical Ginseng. *Journal of Womens Health (Larchmt)*, 13 (7), pp. 830-833.
- Kang, J., Lee, S., Kang, S. *et al.* (2008). NMR-based Metabolomics Approach for the Differentiation of Ginseng (*Panax ginseng*) Roots from Different Origins. *Archives of Pharmacal Research*, 31 (3), pp. 330-336.

- Kennedy, D. O., Haskell, C. F., Wesnes, K. A. *et al.* (2004). Improved Cognitive Performance in Human Volunteers Following Administration of Guarana (*Paullinia cupana*) Extract: Comparison and Interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 79 (3), pp. 401-411.
- Kennedy, D. O. e Scholey, A. B. (2003). Ginseng: Potential for the Enhancement of Cognitive Performance and Mood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75 (3), pp. 687-700.
- Kennedy, D. O., Scholey, A. B. e Wesnes, K. A. (2002). Modulation of Cognition and Mood Following Administration of Single Doses of Ginkgo Biloba, Ginseng, and a Ginkgo/Ginseng Combination to Healthy Young Adults. *Physiology & Behavior*, 75 (5), pp. 739-751.
- Keum, Y.-S., Park, K.-K., Lee, J.-M. *et al.* (2000). Antioxidant and Anti-tumor Promoting Activities of the Methanol Extract of Heat-processed Ginseng. *Cancer Letters*, 150 (1), pp. 41-48.
- Kim, D.-H., Moon, Y.-S., Jung, J.-S. *et al.* (2003a). Effects of Ginseng Saponin Administered Intraperitoneally on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Mice. *Neuroscience Letters*, 343 (1), pp. 62-66.
- Kim, D.-H., Moon, Y.-S., Lee, T.-H. *et al.* (2003b). The Inhibitory Effect of Ginseng Saponins on the Stress-induced Plasma Interleukin-6 Level in Mice. *Neuroscience Letters*, 353 (1), pp. 13-16.
- Kim, H.-G., Yoo, S.-R., Park, H.-J. *et al.* (2011). Antioxidant Effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in Healthy Subjects: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (9), pp. 2229-2235.
- Kim, J. Y., Germolec, D. R. e Luster, M. I. (1990). *Panax ginseng* as a Potential Immunomodulator: Studies in Mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 12 (2), pp. 257-276.
- Kim, K. e Kim, H. Y. (2008). Korean Red Ginseng Stimulates Insulin Release from Isolated Rat Pancreatic Islets. *Journal of Ethnopharmacology*, 120 (2), pp. 190-195.
- Kim, S.-H. e Park, K.-S. (2003). Effects of *Panax ginseng* Extract on Lipid Metabolism in Humans. *Pharmacological Research*, 48 (5), pp. 511-513.
- Kitts, D. e Hu, C. (2000). Efficacy and Safety of Ginseng. *Public Health Nutrition*, 3 (4A), pp. 473-485.

- Kuo, S.-C., Teng, C.-M., Lee, J.-C. *et al.* (1990). Antiplatelet Components in *Panax ginseng*. *Planta Medica*, 56 (2), pp. 164-167.
- Lau, A.-J., Toh, D.-F., Chua, T.-K. *et al.* (2009). Antiplatelet and Anticoagulant Effects of *Panax notoginseng*: Comparison of Raw and Steamed *Panax notoginseng* with *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *Journal of Ethnopharmacology*, 125 (3), pp. 380-386.
- Lee, E.-J., Ko, E., Lee, J. *et al.* (2004). Ginsenoside Rg1 Enhances CD4+ T-cell Activities and Modulates Th1/Th2 Differentiation. *International Immunopharmacology*, 4 (2), pp. 235-244.
- Lee, E.-J., Shaykhutdinov, R., Weljie, A. M. *et al.* (2009). Quality Assessment of Ginseng by ¹H NMR Metabolite Fingerprinting and Profiling Analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (16), pp. 7513-7522.
- Lee, J.-H., Kim, S.-R., Bae, C.-S. *et al.* (2002). Protective Effect of Ginsenosides, Active Ingredients of *Panax ginseng*, on Kainic Acid-induced Neurotoxicity in Rat Hippocampus. *Neuroscience Letters*, 325 (2), pp. 129-133.
- Lee, M.-J., Choi, J.-S., Cha, S.-W. *et al.* (2011). Variation in the Ginsenoside Profiles of Cultivated Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) Landraces in Korea. *Process Biochemistry*, 46 (1), pp. 258-264.
- Lee, N.-H. e Son, C.-G. (2011). Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy and Safety of Ginseng. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 4 (2), pp. 85-97.
- Lee, S. H., Ahn, Y. M., Ahn, S. Y. *et al.* (2008). Interaction Between Warfarin and *Panax ginseng* in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14 (6), pp. 715-721.
- Leung, K. e Wong, A. (2010). Pharmacology of Ginsenosides: A Literature Review. *Chinese Medicine*, 5 (1), pp. 1-7.
- Leung, K. S., Chan, K., Bensoussan, A. *et al.* (2007a). Application of Atmospheric Pressure Chemical Ionisation Mass Spectrometry in the Identification and Differentiation of *Panax Species*. *Phytochemical Analysis*, 18 (2), pp. 146-150.
- Leung, K. W., Cheung, L. W., Pon, Y. L. *et al.* (2007b). Ginsenoside Rb₁ Inhibits Tube-like Structure Formation of Endothelial Cells by Regulating Pigment Epithelium-derived Factor Through the Oestrogen β Receptor. *British Journal of Pharmacology*, 152 (2), pp. 207-215.

- Li, L., Luo, G.-A., Liang, Q.-L. *et al.* (2010). Rapid Qualitative and Quantitative Analyses of Asian Ginseng in Adulterated American Ginseng Preparations by UPLC/Q-TOF-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52 (1), pp. 66-72.
- Li, N., Liu, B., Dluzen, D. E. *et al.* (2007). Protective Effects of Ginsenoside Rg2 Against Glutamate-induced Neurotoxicity in PC12 Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 111 (3), pp. 458-463.
- Li, W., Gu, C., Zhang, H. *et al.* (2000). Use of High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry to Distinguish *Panax ginseng* C. A. Meyer (Asian Ginseng) and *Panax quinquefolius* L. (North American Ginseng). *Analytical Chemistry*, 72 (21), pp. 5417-5422.
- Liao, B., Newmark, H. e Zhou, R. (2002). Neuroprotective Effects of Ginseng Total Saponin and Ginsenosides Rb1 and Rg1 on Spinal Cord Neurons *in Vitro*. *Experimental Neurology*, 173 (2), pp. 224-234.
- López, M. V., Cuadrado, M. P., Accame, M. E. *et al.* (2002). Ginseng. *Revista de Fitoterapia*, 2 (2), pp. 123-138.
- Lou, D.-W., Saito, Y., Zarzycki, P. *et al.* (2006). Isocratic Separation of Ginsenosides by High-Performance Liquid Chromatography on a Diol Column at Subambient Temperatures. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385 (1), pp. 96-104.
- Lu, G.-H., Zhou, Q., Sun, S.-Q. *et al.* (2008). Differentiation of Asian Ginseng, American Ginseng and Notoginseng by Fourier Transform Infrared Spectroscopy Combined with Two-Dimensional Correlation Infrared Spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, 883-884 (0), pp. 91-98.
- Magder, S. (2006). Reactive Oxygen Species: Toxic Molecules or Spark of Life? *Critical Care*, 10 (1), pp. 208.
- Morteza, M., Hedayatollah, F., Mahdi, H. D. *et al.* (2011). Effects of Ginseng on Lipid Profile and Oxidative Stress in Dyslipidemic Patients. *Clinical Biochemistry*, 44 (13), pp. S344.
- Musende, A., Eberding, A., Wood, C. *et al.* (2009). Pre-clinical Evaluation of Rh2 in PC-3 Human Xenograft Model for Prostate Cancer *in Vivo*: Formulation, Pharmacokinetics, Biodistribution and Efficacy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 64 (6), pp. 1085-1095.

- Naval, M. V., Gómez-Serranillos, M. P., Carretero, M. E. *et al.* (2007). Neuroprotective Effect of a Ginseng (*Panax ginseng*) Root Extract on Astrocytes Primary Culture. *Journal of Ethnopharmacology*, 112 (2), pp. 262-270.
- Nocerino, E., Amato, M. e Izzo, A. A. (2000). The Aphrodisiac and Adaptogenic Properties of Ginseng. *Fitoterapia*, 71, pp. S1-S5.
- Padgett, D. A. e Glaser, R. (2003). How Stress Influences the Immune Response. *Trends in Immunology*, 24 (8), pp. 444-448.
- Panossian, A. (2003). Adaptogens: A Historical Overview and Perspective. *Natural Pharmacy*, 7 (4), pp. 19-20.
- Panossian, A. e Wagner, H. (2005). Stimulating Effect of Adaptogens: An Overview with Particular Reference to Their Efficacy Following Single Dose Administration. *Phytotherapy Research*, 19 (10), pp. 819-838.
- Park, E. K., Shin, Y. W., Lee, H. U. *et al.* (2005a). Inhibitory Effect of Ginsenoside Rb1 and Compound K on NO and Prostaglandin E2 Biosyntheses of RAW264.7 Cells Induced by Lipopolysaccharide. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28 (4), pp. 652-656.
- Park, J., Rhee, D. e Lee, Y. (2005b). Biological Activities and Chemistry of Saponins from *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Phytochemistry Reviews*, 4 (2), pp. 159-175.
- Park, J. A., Lee, K. Y., Oh, Y. J. *et al.* (1997). Activation of Caspase-3 Protease Via a Bcl-2-insensitive Pathway During the Process of Ginsenoside Rh2-induced Apoptosis. *Cancer Letters*, 121 (1), pp. 73-81.
- Persson, I. A., Dong, L. e Persson, K. (2006). Effect of *Panax ginseng* Extract (G115) on Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Activity and Nitric Oxide (NO) Production. *Journal of Ethnopharmacology*, 105 (3), pp. 321-325.
- Poindexter, B. J., Allison, A. W., Bick, R. J. *et al.* (2006). Ginseng: Cardiotoxic in Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Life Sciences*, 79 (25), pp. 2337-2344.
- Qi, L.-W., Wang, C.-Z. e Yuan, C.-S. (2010). American Ginseng: Potential Structure-Function Relationship in Cancer Chemoprevention. *Biochemical Pharmacology*, 80 (7), pp. 947-954.

- Qi, L.-W., Wang, C.-Z. e Yuan, C.-S. (2011a). Ginsenosides from American Ginseng: Chemical and Pharmacological Diversity. *Phytochemistry*, 72 (8), pp. 689-699.
- Qi, L. W., Wang, C. Z. e Yuan, C. S. (2011b). Isolation and Analysis of Ginseng: Advances and Challenges. *Natural Product Reports*, 28 (3), pp. 467-495.
- Quan, F. S., Compans, R. W., Cho, Y.-K. *et al.* (2007). Ginseng and Salviae herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection. *Vaccine*, 25 (2), pp. 272-282.
- Radad, K., Gille, G., Liu, L. *et al.* (2006). Use of Ginseng in Medicine with Emphasis on Neurodegenerative Disorders. *Journal of Pharmacological Sciences*, 100 (3), pp. 175-186.
- Rapaka, R. S. e Coates, P. M. (2006). Dietary Supplements and Related Products: A Brief Summary. *Life Sciences*, 78 (18), pp. 2026-2032.
- Rivera, E., Hu, S. e Concha, C. (2003). Ginseng and Aluminium Hydroxide Act Synergistically as Vaccine Adjuvants. *Vaccine*, 21 (11-12), pp. 1149-1157.
- Rivera, E., Pettersson, F. E., Inganäs, M. *et al.* (2005). The Rb1 Fraction of Ginseng Elicits a Balanced Th1 and Th2 Immune Response. *Vaccine*, 23 (46-47), pp. 5411-5419.
- Saw, C., Wu, Q. e Kong, A.-N. (2010). Anti-cancer and Potential Chemopreventive Actions of Ginseng by Activating Nrf2 (NFE2L2) Anti-oxidative Stress/Anti-inflammatory Pathways. *Chinese Medicine*, 5 (1), pp. 1-7.
- Schlag, E. M. e Mcintosh, M. S. (2006). Ginsenoside Content and Variation Among and Within American Ginseng (*Panax quinquefolius* L.) Populations. *Phytochemistry*, 67 (14), pp. 1510-1519.
- Scott, G. I., Colligan, P. B., Ren, B. H. *et al.* (2001). Ginsenosides Rb₁ and Re Decrease Cardiac Contraction in Adult Rat Ventricular Myocytes: Role of Nitric Oxide. *British Journal of Pharmacology*, 134 (6), pp. 1159-1165.
- Shi, W., Wang, Y., Li, J. *et al.* (2007). Investigation of Ginsenosides in Different Parts and Ages of *Panax ginseng*. *Food Chemistry*, 102 (3), pp. 664-668.
- Shim, I.-S., Won, J.-S., Lee, J.-K. *et al.* (2000). Modulatory Effect of Ginseng Total Saponin on Dopamine Release and Tyrosine Hydroxylase Gene Expression

- Induced by Nicotine in the Rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 70 (2), pp. 161-169.
- Simões, C. M., Amoros, M. e Girre, L. (1999). Mechanism of Antiviral Activity of Triterpenoid Saponins. *Phytotherapy Research*, 13 (4), pp. 323-328.
- Skopińska-Różewska, E. (2009). Immunotropic and Anti-tumor Effects of Plant Adaptogens. I. *Panax ginseng*. *Central European Journal of Immunology*, 34 (3), pp. 207-211.
- Song, X., Bao, S., Wu, L. *et al.* (2009). Ginseng Stem–Leaf Saponins (GSLs) and Mineral Oil Act Synergistically to Enhance the Immune Responses to Vaccination Against Foot-and-mouth Disease in Mice. *Vaccine*, 27 (1), pp. 51-55.
- Song, X., Chen, J., Sakwivatkul, K. *et al.* (2010). Enhancement of Immune Responses to Influenza Vaccine (H3N2) by Ginsenoside Re. *International Immunopharmacology*, 10 (3), pp. 351-356.
- Song, X. e Hu, S. (2009). Adjuvant Activities of Saponins from Traditional Chinese Medicinal Herbs. *Vaccine*, 27 (36), pp. 4883-4890.
- Sparg, S. G., Light, M. E. e Van Staden, J. (2004). Biological Activities and Distribution of Plant Saponins. *Journal of Ethnopharmacology*, 94 (2-3), pp. 219-243.
- Stavro, P., Woo, M. e Vuksan, V. (2004). Korean Red Ginseng Lowers Blood Pressure in Individuals with Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 17 (5), pp. S33.
- Stavro, P. M., Hana, A. K. e Vuksan, V. (2002). The Effect of Korean Red Ginseng Extracts with Escalating Levels of Ginsenoside Rg3 on Blood Pressure in Individuals with High Normal Blood Pressure or Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 15 (4), pp. A34.
- Sun, J., Song, X. e Hu, S. (2008). Ginsenoside Rg1 and Aluminum Hydroxide Synergistically Promote Immune Responses to Ovalbumin in BALB/c Mice. *Clinical and Vaccine Immunology*, 15 (2), pp. 303-307.
- Sun, K., Wang, C.-S., Guo, J. *et al.* (2007). Protective Effects of Ginsenoside Rb₁, Ginsenoside Rg₁, and Notoginsenoside R₁ on Lipopolysaccharide-induced Microcirculatory Disturbance in Rat Mesentery. *Life Sciences*, 81 (6), pp. 509-518.

- Sun, S. Y., Hail, N. e Lotan, R. (2004). Apoptosis as a Novel Target for Cancer Chemoprevention. *Journal of the National Cancer Institut*, 96 (9), pp. 662-672.
- Sung, H., Kang, S.-M., Lee, M.-S. *et al.* (2005). Korean Red Ginseng Slows Depletion of CD4 T-cells in Human Immunodeficiency Virus Type 1- Infected Patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12 (4), pp. 497-501.
- Tawab, M. A., Bahr, U., Karas, M. *et al.* (2003). Degradation of Ginsenosides in Humans After Oral Administration. *Drug Metabolism and Disposition*, 31 (8), pp. 1065-1071.
- Thannickal, V. J. e Fanburg, B. L. (2000). Reactive Oxygen Species in Cell Signaling. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279 (6), pp. L1005-1028.
- Tohda, C., Matsumoto, N., Zou, K. *et al.* (2002). Axonal and Dendritic Extension by Protopanaxadiol-Type Saponins From Ginseng Drugs in SK-N-SH Cells. *Japanese Journal of Pharmacology*, 90 (3), pp. 254-262.
- Tracy, T. S. (2007). *Panax ginseng*. In: *Herbal Products*. Tracy, T. S. and Kingston, R. L., Humana Press: pp. 177-194.
- Ullrich, V. e Bachschmid, M. (2000). Superoxide as a Messenger of Endothelial Function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 278 (1), pp. 1-8.
- Van Kampen, J., Robertson, H., Hagg, T. *et al.* (2003). Neuroprotective Actions of the Ginseng Extract G115 in Two Rodent Models of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*, 184 (1), pp. 521-529.
- Vuksan, V., Sung, M.-K., Sievenpiper, J. L. *et al.* (2008). Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) Improves Glucose and Insulin Regulation in Well-controlled, Type 2 Diabetes: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Efficacy and Safety. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18 (1), pp. 46-56.
- Wan, J.-B., Li, S.-P., Chen, J.-M. *et al.* (2007). Chemical Characteristics of Three Medicinal Plants of the *Panax Genus* Determined by HPLC-ELSD. *Journal of Separation Science*, 30 (6), pp. 825-832.
- Wang, C.-Z., Ni, M., Sun, S. *et al.* (2009). Detection of Adulteration of *Notoginseng* Root Extract with Other *Panax* Species by Quantitative HPLC Coupled with PCA. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (6), pp. 2363-2367.

- Wang, J., Li, S., Fan, Y. *et al.* (2010). Anti-fatigue Activity of the Water-soluble Polysaccharides Isolated From *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Journal of Ethnopharmacology*, 130 (2), pp. 421-423.
- Wesnes, K. A., Ward, T. e Petrini, O. (2000). A *Ginkgo biloba*/*Panax ginseng* Combination Enhances Memory in Healthy Middle Aged Volunteers. *European Neuropsychopharmacology*, 10, pp. 392.
- WHO (1999). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants: Radix ginseng*. Geneva, WHO Publications.
- Wu, J. e Zhong, J.-J. (1999). Production of Ginseng and its Bioactive Components in Plant Cell Culture: Current Technological and Applied Aspects. *Journal of Biotechnology*, 68 (2-3), pp. 89-99.
- Ye, R., Zhang, X., Kong, X. *et al.* (2011). Ginsenoside Rd Attenuates Mitochondrial Dysfunction and Sequential Apoptosis After Transient Focal Ischemia. *Neuroscience*, 178 (0), pp. 169-180.
- Yi, X. Q., Li, T., Wang, J. R. *et al.* (2010). Total Ginsenosides Increase Coronary Perfusion Flow in Isolated Rat Hearts Through Activation of PI3K/Akt-eNOS Signaling. *Phytomedicine*, 17 (13), pp. 1006-1015.
- Yue, P. Y., Wong, D. Y., Wu, P. K. *et al.* (2006). The Angiosuppressive Effects of 20(R)-ginsenoside Rg₃. *Biochemical Pharmacology*, 72 (4), pp. 437-445.
- Yun, T.-K. (2001). *Panax ginseng* - A Non-organ-specific Cancer Preventive? *The Lancet Oncology*, 2 (1), pp. 49-55.
- Yun, T.-K. (2003). Experimental and Epidemiological Evidence on Non-organ Specific Cancer Preventive Effect of Korean Ginseng and Identification of Active Compounds. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 523-524, pp. 63-74.
- Yun, T. K. e Choi, S.-Y. (1998). Non-organ Specific Cancer Prevention of Ginseng: A Prospective Study in Korea. *International Journal of Epidemiology*, 27, pp. 359-364.
- Zhai, L., Li, Y., Wang, W. *et al.* (2011). Effect of Oral Administration of Ginseng Stem-and-leaf Saponins (GSLs) on the Immune Responses to Newcastle Disease Vaccine in Chickens. *Vaccine*, 29 (31), pp. 5007-5014.

Zhao, H. F., Li, Q. e Li, Y. (2011). Long-term Ginsenoside Administration Prevents Memory Loss in Aged Female C57BL/6J Mice by Modulating the Redox Status and Up-regulating the Plasticity-related Proteins in Hippocampus. *Neuroscience*, 183 (0), pp. 189-202.