

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA

***PANAX GINSENG* C.A. MEY. (ARALIACEAE) NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER. POTENCIAL TERAPÊUTICO E ASPECTOS
GERAIS.**

MARCOS ALEXANDRE UCHIYAMA FLORES

**Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.**

Orientadora:

Profa. Dra. Dominique C H Fischer

São Paulo

2020

AGRADECIMENTOS

A todos os professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, que contribuíram para a minha formação.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio.

À Profa. Dra. Dominique Corinne Hermine Fischer pela orientação, paciência, compreensão, que permitiram a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

RESUMO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	2
3 MATERIAIS E MÉTODOS	2
4 RESULTADOS.....	3
4.1 Situação das pesquisas sobre o tema do trabalho.....	3
4.2 Doença de Alzheimer (DA)	5
4.2.1. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer	5
4.2.2 Diagnóstico da Doença de Alzheimer.....	6
4.2.3 Tratamento farmacológico para a Doença de Alzheimer.....	7
4.2.4 Efeitos indesejáveis do tratamento convencional da DA.....	10
4.3 <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.....	11
4.3.1 Aspectos Gerais.....	11
4.3.2 Aspectos Botânicos	12
4.3.3 Aspectos químicos e farmacológicos.....	13
4.3.4 Aspectos Regulatórios.....	16
4.3.5 Ensaio Clínico.....	17
5 DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÕES	25
7 BIBLIOGRAFIA	25

LISTA DE ABREVIATURAS

A β	Peptídeo amiloide
Ach	Acetilcolina
AchE	Acetilcolinesterase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DA	Doença de Alzheimer
EADA-cog	Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MEEM	Mini-exame do Estado Mental
NDMA	N-metil D-aspartato
PPA	Proteína Precursora Amiloide
SAG	Síndrome de Abuso do Ginseng
SUS	Sistema Único de Saúde

RESUMO

FLORES, M.A.U. ***Panax ginseng* C.A. Mey. (Araliaceae) no tratamento da doença de Alzheimer. Potencial terapêutico e aspectos gerais.** 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, *Panax ginseng*, potencial terapêutico, aspectos gerais

INTRODUÇÃO: Cerca de 50 milhões de pessoas tem demência, no mundo, com acréscimo de aproximadamente 10 milhões de novos casos ao ano. Segundo a Organização Mundial de Saúde a Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos, correspondendo a cerca de sessenta a setenta por cento dos casos. A doença é caracterizada pela degeneração progressiva da cognição, em especial, da memória. Apresenta quatro estágios, culminando no terminal, em que o paciente fica restrito ao leito, apresenta dor à deglutição e tem infecções intercorrentes. Seguindo o “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas” do Ministério da Saúde, o Sistema Único de Saúde disponibiliza vários fármacos para tratamento da doença de Alzheimer. Entretanto, a Farmacoterapia aprovada traz efeitos adversos, como desconfortos gastrointestinais, entre outros. A espécie medicinal Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.) (Araliaceae) demonstrou uma ampla gama de indicações terapêuticas, em função de suas diversas atividades, como: antioxidante, anti-envelhecimento, anti-fadiga, adaptógena e anti-inflamatória. Tendo em vista o seu emprego consagrado na melhora da memória e os estudos envolvendo sua ação neuroprotetora, houve o interesse em aprofundar e abordar os diversos aspectos envolvidos no consumo de *Panax ginseng*, motivando a escolha do tema para o presente trabalho de conclusão de curso. **OBJETIVO:** Este trabalho teve por objetivos realizar a revisão bibliográfica de dados científicos acerca do uso de *Panax ginseng* C.A. Mey. na doença de Alzheimer, buscando pontuar e atualizar o conhecimento sobre o assunto, abordando tanto os aspectos da doença quanto da espécie vegetal, do ponto de vista químico, farmacológico, de potenciais benefícios e riscos do seu uso, avaliando o emprego na doença. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para a elaboração deste trabalho foi realizada pesquisa nas bases científicas de dados PubMed®. Para tanto, foram usadas as seguintes palavras-chave: “*Panax ginseng*”, “*Ginseng coreano*”, “Doença de Alzheimer”, “neuroproteção”. Foram selecionados artigos publicados, no período compreendido entre 2000 a junho de 2020. Os trabalhos escolhidos foram aqueles envolvendo ensaios clínicos relacionados, somente, à espécie *Panax ginseng* C.A. Mey., com foco na doença de Alzheimer, tendo sido deixados os estudos com extratos combinados da espécie em questão com outras plantas medicinais. **RESULTADOS:** Foram analisados cinco estudos clínicos realizados com *P. ginseng* em associação com a terapia tradicional em pacientes com diagnóstico de Alzheimer. **CONCLUSÃO:** Em estudos pré-clínicos, foram demonstrados muitos indícios de que o *P. ginseng* tem ação neuroprotetora e grande potencial no tratamento da DA. Os ensaios clínicos demonstraram resultados pontuais de melhora na cognição, no entanto, os estudos apresentaram limitações, pois eram abertos, com reduzido número de participantes e sem placebo, sendo necessária a realização de estudos melhor desenhados de forma a eliminar tais vieses.

1 INTRODUÇÃO

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2019) cerca de 50 milhões de pessoas no mundo tem demência, com acréscimo de aproximadamente 10 milhões de novos casos ao ano. A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos, correspondendo por volta de sessenta a setenta por cento dos casos (OMS). A doença é caracterizada pela degeneração progressiva da cognição, em especial da memória. Nos pacientes acometidos, são verificadas alterações morfológicas do cérebro, associadas à formação de placas amiloides pelo acúmulo de proteína β - amiloide (β AP) (JAKARIA et al., 2017). Ainda, são observadas perdas neuronais extensivas ao córtex cerebral e ao hipocampo (ROCHA et al., 2018).

Entre os fatores de risco para desenvolvimento da doença, estão a idade e o histórico familiar, baixo nível de escolaridade. A doença possui quatro estágios, culminando em estado terminal, em que o paciente fica restrito ao leito, apresenta dor à deglutição e tem infecções intercorrentes. (Brasil, 2019).

A Doença de Alzheimer acarreta grandes impactos econômicos e sociais, tendo em vista as sequelas associadas à demência, em que aqueles afetados pela doença ficam dependentes de cuidados de terceiros. Além disso, o acometimento de um parente pela DA pode comprometer a qualidade de vida das famílias, sobretudo os cuidadores. (LEMOS et al., 2006.)

Seguindo o “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas” do Ministério da Saúde, o SUS disponibiliza vários fármacos para tratamento da doença de Alzheimer. Entretanto, a farmacoterapia aprovada traz efeitos adversos, como desconfortos gastrointestinais, entre outros (Brasil, 2019).

A espécie medicinal Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.) (Araliaceae) demonstrou uma ampla gama de indicações terapêuticas, em função de suas diversas atividades, como: antioxidante, anti-envelhecimento, anti-fadiga, adaptógena e anti-inflamatória (JAKARIA et al., 2017).

As substâncias bioativas do ginseng encontram-se bem estudadas e caracterizadas, destacando-se as saponinas, conhecidas como ginsenosídeos, além dos: poliacetilenos, compostos fenólicos, sesquiterpenos, alcaloides, polissacarídeos e oligopeptídeos (KIM et al, 2018).

Tendo em vista o reconhecido emprego desta planta medicinal na melhora da memória e os estudos envolvendo sua ação neuroprotetora (NAVAL et al., 2007), houve o interesse em aprofundar e abordar os diversos aspectos envolvidos no consumo de *Panax ginseng*, motivando a escolha do tema para o presente trabalho de conclusão de curso.

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve por objetivos realizar revisão bibliográfica de dados científicos acerca do uso de *Panax ginseng* C.A. Mey. na doença de Alzheimer, buscando pontuar e atualizar o conhecimento sobre o assunto, abordando tanto os aspectos da doença quanto da espécie vegetal, do ponto de vista químico, farmacológico, de potenciais benefícios e riscos do seu uso, avaliando o emprego na doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho foi realizada pesquisa nas bases científica de dados PubMed®. Para tanto, foram usadas as seguintes palavras-chave: *Panax ginseng*, “Ginseng coreano”, “Doença de Alzheimer”, “neuroproteção”.

Foram selecionados artigos publicados, no período compreendido entre 2000 a junho de 2020. Os trabalhos escolhidos foram aqueles envolvendo ensaios clínicos relacionados, somente, à espécie *Panax ginseng* C.A. Mey., com foco na doença de Alzheimer, tendo sido deixados os estudos com extratos combinados da espécie em questão com outras plantas medicinais.

Para consulta de medicamentos registrados a base de *Panax ginseng* C.A. Meyer registrados na ANVISA, foi realizada busca na Base de dados disponível no site da Agência, no endereço: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. No campo “Princípio ativo” foi utilizada a palavra-chave “*Panax ginseng*”. Foram excluídos dos resultados os produtos com registro caducado ou cancelado.

Ainda na base de dados “Consulta de medicamentos”, foi verificada a categoria regulatória do registro. A bula dos produtos foi consultada a fim de verificar as

restrições de uso do medicamento, quanto às indicações, faixa etária e categoria de venda (Uso sob prescrição ou Medicamento isento de prescrição).

4 RESULTADOS

Foi analisado o *status* das publicações de estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso de *P. ginseng* no tratamento da DA, realizada revisão bibliográfica relacionada à Fisiopatologia e evolução da doença e avaliação dos ensaios clínicos envolvendo o uso de *P. ginseng* na DA.

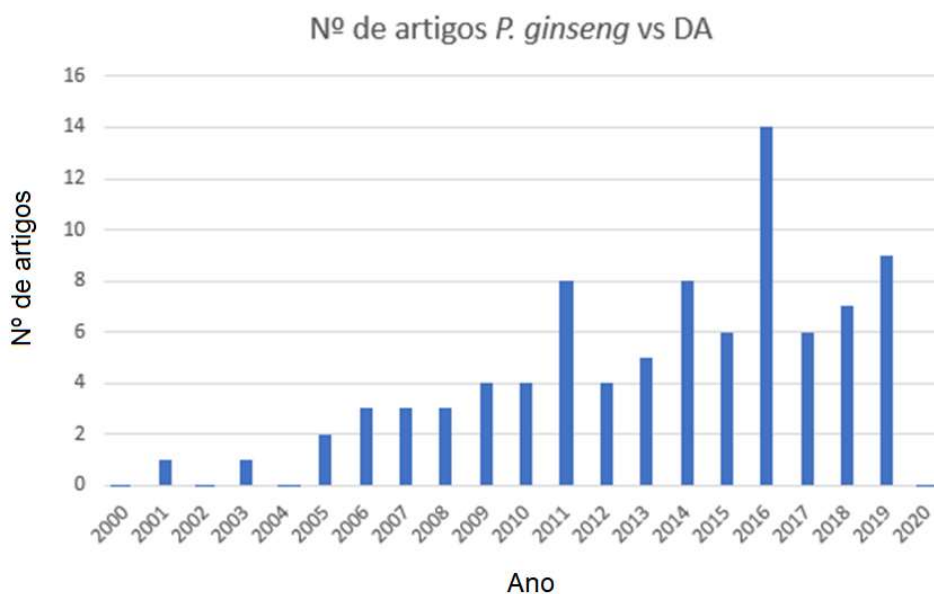
4.1 Situação das pesquisas sobre o tema do trabalho

Para a busca da associação de palavras-chave mencionadas no item “2. Materiais e Métodos”, foram encontrados 88 artigos publicados.

A **Figura 1** traz todos os artigos referentes ao uso potencial de *P. ginseng* ou de seus compostos ativos no tratamento da DA, no período de 2000 a 2020. Houve aumento gradual do número de artigos ao longo dos anos. Em 2016, foi o ano em que ocorreu o maior número de publicações, com 14 artigos relacionados ao tema. O ano de 2020 foi o único ano da década em que, até o momento, não houve qualquer publicação quanto ao tema deste trabalho.

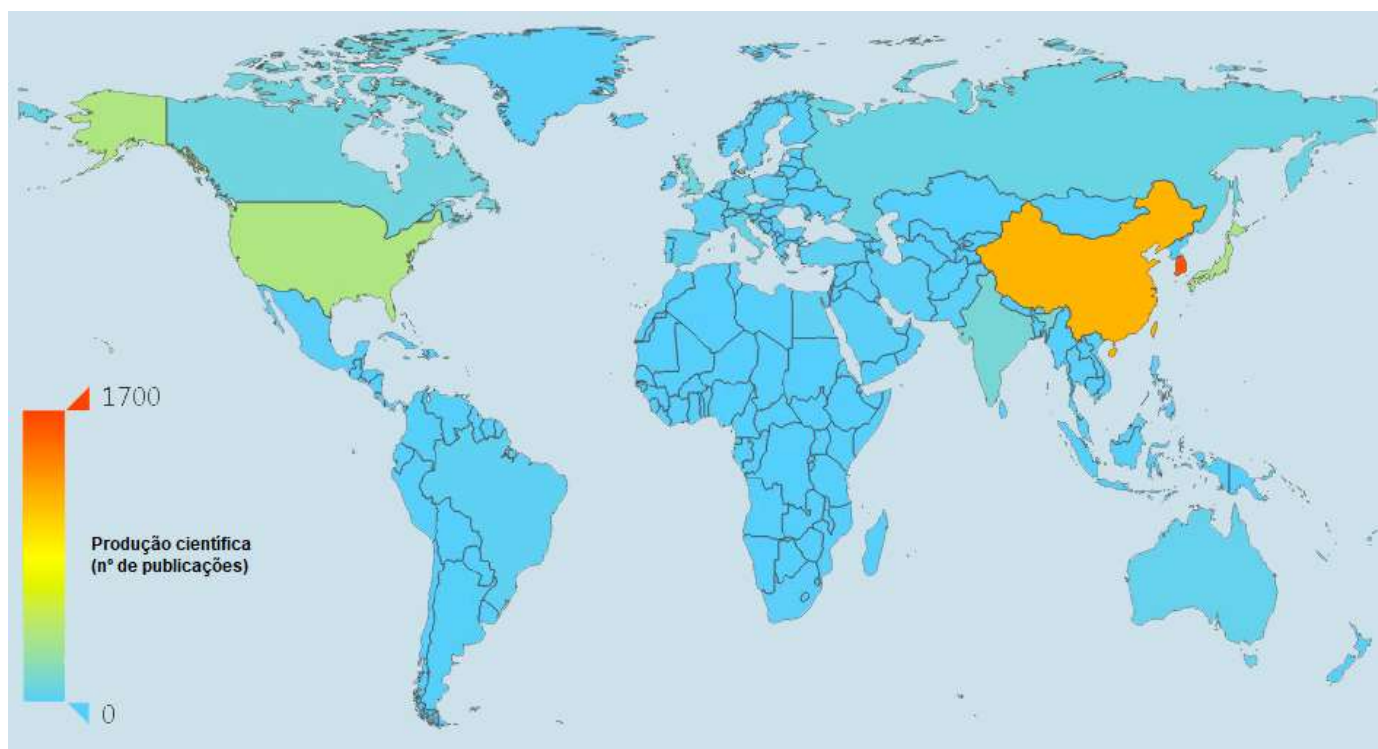
Ao realizar a busca utilizando, isoladamente, as palavras chave “*Panax ginseng*” e “*Alzheimer’s Disease*” foram encontradas, respectivamente, 2617 e 27.482 publicações.

Figura 1 - Quantidade de estudos com *Panax ginseng* C.A Mey em relação à Doença de Alzheimer, publicados no Pubmed®, no período 2000-2020.



A maior parte dos estudos envolvendo o *P. ginseng* é proveniente de países asiáticos (**Figura 2**), especialmente da Coreia do Sul e da China, países responsáveis pela maior parte da produção mundial deste vegetal (XU, 2017).

Figura 2 – Distribuição geográfica das pesquisas sobre *P. ginseng* C.A. Mey (Adaptado de XU, 2017)



4.2 Doença de Alzheimer

4.2.1 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A doença está associada à perda de neurônios colinérgicos, no hipocampo e no córtex cerebral, levando a problemas cognitivos e perda de memória. O estudo das formas hereditárias da DA embasa a teoria de que o processo fisiopatológico da doença ocorre em função do acúmulo cerebral de um peptídeo denominado beta amiloide ($A\beta$). O $A\beta$ é produzido a partir da proteína transmembrana proteína precursora de amiloide (PPA), que passa por processo de clivagem pela enzima β -secretase e γ -secretase. O $A\beta$ tende a se agregar, formando agregados e fibrilas amiloides de caráter patogênico. Na via não amiloidogênica, a PPA é clivada pelas

enzimas α -secretase e γ -secretase, produzindo um peptídeo diferente do A β . (KUMAR et al., 2013).

O paciente acometido pela DA em seu estágio terminal apresenta grandes depósitos de A β , que desencadeiam resposta inflamatória levando a lesão e morte neuronal que afeta as transmissões sinápticas (KUMAR et al., 2013).

O A β também é responsável pela hiperfosforilação da proteína tau, relacionada ao microtúbulo dos neurônios, resultando na alteração de sua organização intracelular , que leva à agregação desta e à formação de emaranhados neurofibrilares que também afetam a função neuronal (**Figura 3**) e causam morte celular.

As formas familiares da DA ocorrem em função de mutações na PPA ou nas enzimas que clivam esta proteína. O gene responsável pela produção de PPA está presente no cromossomo 21 e a incidência da enfermidade é mais alta em portadores da Síndrome de Down, que possuem um trissomia deste cromossomo (KUMAR et al., 2013).

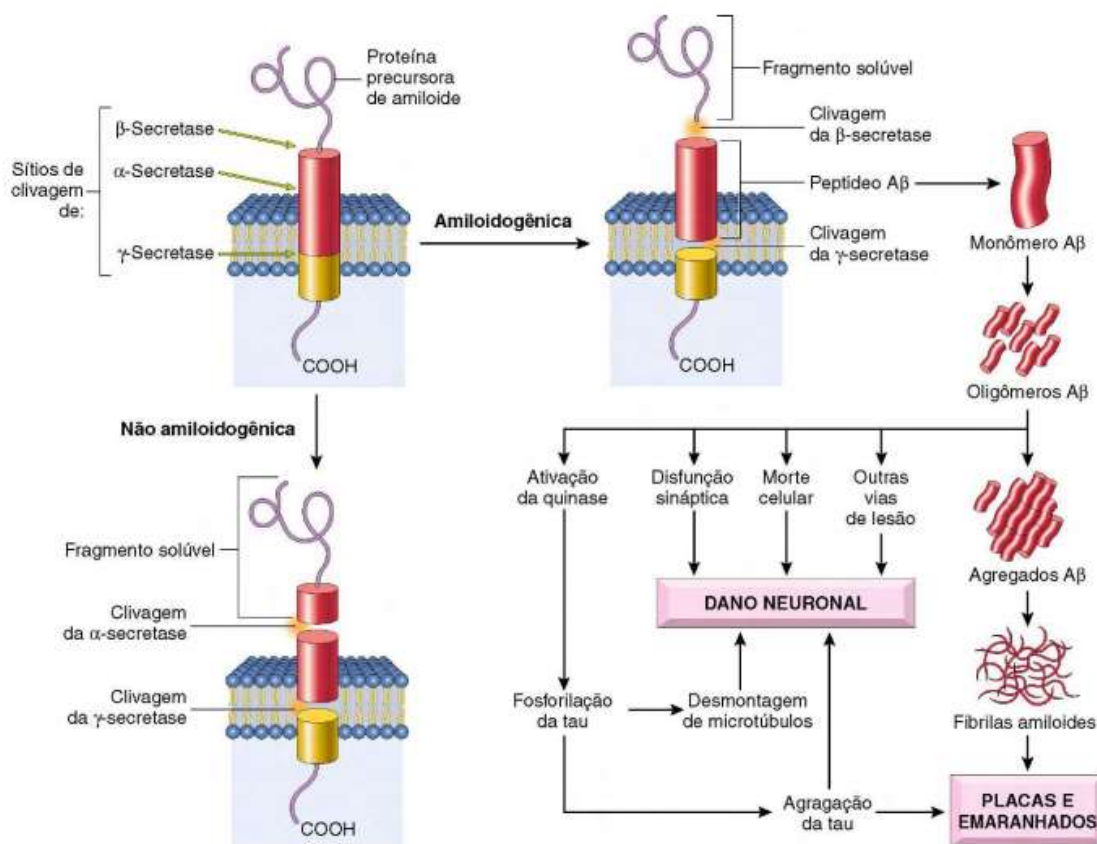


Figura 3 - Ilustração esquemática da clivagem da proteína transmembrana PPA pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, responsáveis pela produção dos peptídeos formadoras das placas amiloides (KUMAR et al., 2013).

Conforme o Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), a enfermidade passa por 4 estágios principais. No início (estágio 1), ocorrem alterações na personalidade, na memória além das habilidades visuais e espaciais. Na forma moderada (estágio 2), o paciente apresenta agitação, insônia, dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos. Quando a enfermidade atinge sua forma grave (estágio 3), o paciente manifesta deficiência motora progressiva, com resistência à execução de tarefas diárias, dificuldade para comer, além de incontinência urinária e fecal. Na fase terminal (estágio 4), há restrição ao leito, perda da capacidade de falar e dor à deglutição. Há incidência de Infecções intercorrentes.

4.2.2 Diagnóstico da Doença de Alzheimer

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é realizado pela combinação da avaliação patológica e clínica do paciente. Do ponto de vista clínico, a cognição e o estado mental do paciente são analisados através da aplicação de testes que envolvem a análise da concentração, memória, orientação espacial entre outros aspectos das funções cognitivas. Os principais testes cognitivos aplicados na Doença de Alzheimer são o Mini-exame do Estado Mental (MEEM), Escala de Avaliação para Doença de Alzheimer – Subescala Cognitiva (EADA-Cog) (ALMEIDA, 1998).

Mini-exame do estado mental (MEEM)

O MMSE consiste em um formulário de questões agrupadas em sete categorias, às quais são atribuídas uma pontuação. A somatória final do teste pode variar de zero a trinta pontos. Cada categoria avalia uma das funções cognitivas, sendo elas: orientação para tempo (cinco pontos), orientação para localização (cinco pontos), registro de três palavras (três pontos), atenção e cálculo (cinco pontos), lembrança das três palavras (três pontos), linguagem (oito pontos) e capacidade construtiva visual (um ponto). Os resultados dos testes variam de acordo com a idade e o nível educacional, sendo necessário que o ponto de corte seja ajustado às características do paciente para discernir se há presença de demência. (ALMEIDA, 1998). Em média, pacientes com DA apresentam uma diminuição de 2 a 4 pontos por ano (ANGELOPOULOS et al., 2019).

Escala de Avaliação para Doença de Alzheimer – Subescala Cognitiva (EADA-Cog)

A Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer foi desenvolvida para analisar e classificar o grau de gravidade do comprometimento cognitivo de leve a grave. A subescala cognitiva inclui onze tarefas que compreendem testes que devem ser realizados pelo paciente. As tarefas envolvem memorização de palavras, reconhecimento de palavras, nomeação de objetos, linguagem, praxia construcional, entre outros. Somando todas as tarefas, o teste tem uma pontuação que varia de zero a setenta. A pontuação está relacionada ao número de erros cometidos pelo paciente avaliado, sendo setenta o mais grave dano cognitivo. O teste EADA-Cog sofreu modificações ao longo do tempo, principalmente em relação à metodologia de pontuação e existe uma grande variedade de versões modificadas de acordo com o tipo de estudo realizado (KUEPER,2018).

4.2.3 Tratamento farmacológico para a Doença de Alzheimer

Os tratamentos aprovados, atualmente, são baseados em duas classes de fármacos: inibidores da acetilcolinesterase e um antagonista dos receptores de N-metil D-aspartato (NDMA) (RANG, 2011).

Inibidores da colinesterase

Os inibidores da acetilcolinesterase são indicados para a Doença de Alzheimer em estágio leve a moderado, sendo os fármacos empregados: donepezila, rivastigmina e galantamina (**Figura 4**).

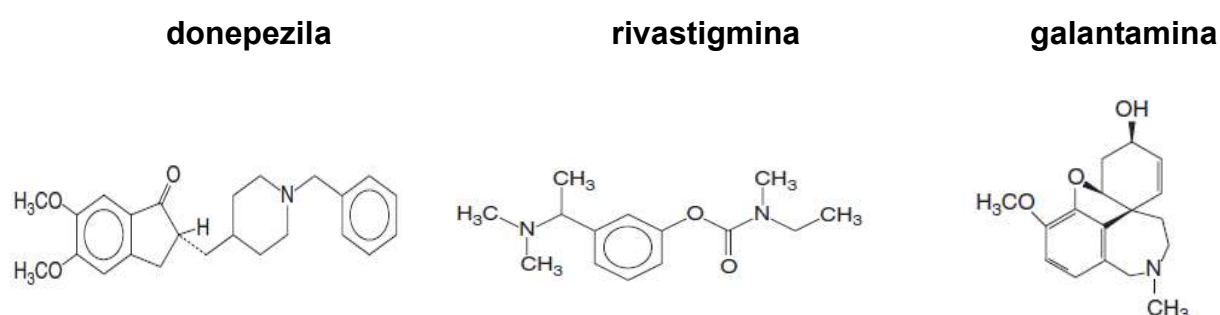


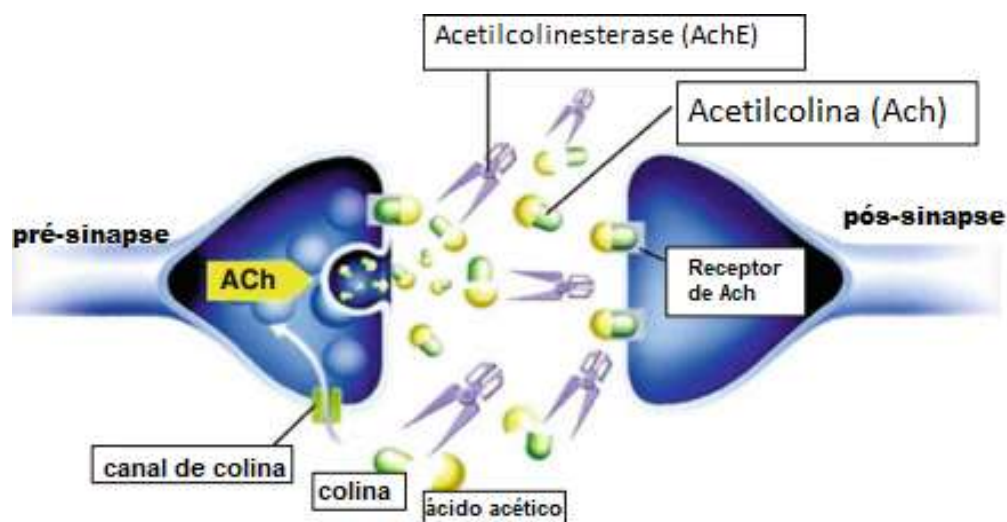
Figura 4 - Estrutura química dos fármacos inibidores da acetilcolinesterase utilizados no tratamento da DA

O mecanismo de ação (**Figura 5**) desta classe é baseado na mitigação da deficiência da neurotransmissão colinérgica decorrente da destruição dos neurônios colinérgicos na DA, por meio do aumento da liberação da acetilcolina e prolongamento da meia-vida deste neurotransmissor na fenda sináptica (RANG et al, 2011).

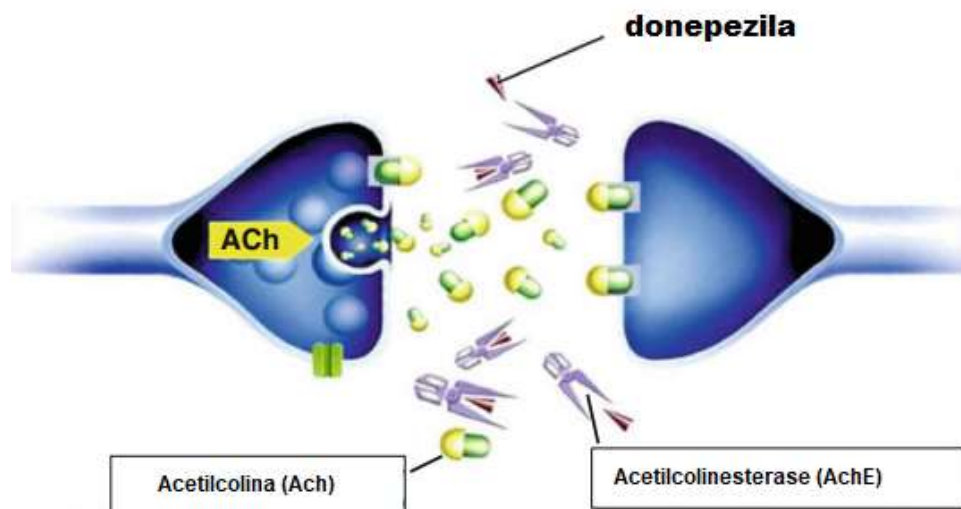
Quando os inibidores de colinesterase são prescritos nos estágios iniciais da DA, há diminuição na velocidade da evolução da enfermidade, mas o dano na função cognitiva ocorre em todos os pacientes (KUDO et al., 2016).

Figura 5 – A. Neurotransmissão de uma sinapse colinérgica. Na fenda sináptica do neurônio colinérgico, a acetilcolina é decomposta em colina e ácido acético pela acetilcolinesterase (AChE). B. A donepezila inibe a ação da AChE, aumentando a quantidade de acetilcolina disponível na fenda sináptica (Adaptado de Kudo et al, 2016).

A



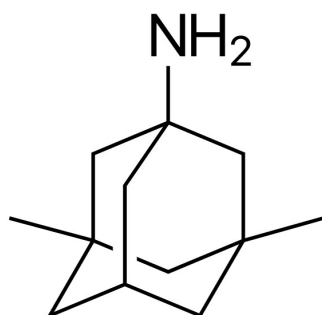
B



Inibidor dos receptores de glutamato do tipo N-metil D-aspartato (NDMA)

Esta classe é representada pela memantina (**Figura 6**), um fármaco antagonista dos receptores de NMDA, que atua como inibidora da excito toxicidade ao impedir a ativação dos receptores de glutamato (aminoácido neurotransmissor excitatório). É indicada em casos moderados a graves da Doença de Alzheimer (RANG, 2011).

Figura 6 - Estrutura química da memantina



4.2.4 Efeitos indesejáveis do tratamento convencional da DA

Na **Tabela 1**, descrevem-se os efeitos adversos da Farmacoterapia usual para o tratamento da DA.

Tabela 1 – Frequência dos efeitos adversos dos fármacos usados no tratamento da DA (BRASIL, 2017)

Fármaco	Frequência dos efeitos adversos	
	Mais comum	Menos comum
donepezila	insônia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, dispepsia, câibras musculares e fadiga	cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite e equimoses.

Tabela 1 - continuação

Frequência dos efeitos adversos		
Fármaco	Mais comum	Menos comum
galantamina	náusea, vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia e sonolência	infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatase alcalina
memantina	cefaleia, cansaço e tontura	alucinações, alterações de marcha, anorexia, ansiedade, artralgia, bronquite, cistite, constipação, diarreia, confusão, dor lombar, edema periférico, hipertensão, hipertonia, infecção de trato respiratório, insônia, aumento da libido, náuseas, queda, sonolência e vômito.
rivastigmina	tontura, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal	depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão, dispepsia, constipação, flatulência, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas.

As reações gastrointestinais são os efeitos adversos mais comuns dos inibidores de colinesterase. Estes efeitos são mais comuns no início da farmacoterapia, quando as doses são aumentadas. Para os pacientes em estágio inicial da DA os efeitos adversos gastrointestinais são a principal razão para descontinuação (BRASIL, 2017).

4.3 *Panax ginseng* C.A. Mey

4.3.1 Aspectos gerais

O nome oficial do vegetal é *Panax ginseng* C. A. Meyer, sendo seu nome vulgar “ginseng” ou “ginseng coreano”. Outras espécies do mesmo gênero são erroneamente chamadas de ginseng, como por exemplo, *P. quinquefolium* (“ginseng americano”), *P. notoginseng*, *P. japonicus*. Outros vegetais de gêneros diferentes

também são chamados de “ginseng”, como *Eleutherococcus senticosus* (“ginseng siberiano”) e *Pfaffia paniculata* (“ginseng brasileiro”). O *P. ginseng* é nativo do nordeste da China e da Coreia. A planta ocorre espontaneamente em zonas montanhosas, com altitudes que variam de 800 a 1500m e tem crescimento lento, sendo sua colheita realizada após 5 a 6 anos após o semeio, período em que o vegetal atinge sua maturação. Atualmente é possível encontrar plantações de *P. ginseng* em países como Alemanha, China, Coreia, Japão, Estados Unidos da América (FERNANDES, 2011).

O *P. ginseng* é, amplamente, utilizado em países asiáticos, onde é empregado como tônico para longevidade, adaptógeno físico e mental, humor e aumentando a resistência imunológica a diversas doenças (KIM, 2018).

O *P. ginseng* C.A. Mey., apesar de ser o nome mais utilizado, também tem os sinônimos: *Aralia ginseng* (C.A.Mey.) Baill., *Aralia quinquefolia* var. *ginseng* (C.A.Mey.) auct., *Panax chin-seng* Nees, *Panax quinquefolius* var. *ginseng* (C.A.Mey.) Regel & Maack, *Panax schin-seng* var. *coraiensis* T.Nees e *Panax verus* Oken (THE PLANT LIST, 2020).

4.3.2 Aspectos Botânicos

O *ginseng* é utilizado como planta medicinal, na China, há mais de 3 mil anos, devido à sua atividade farmacológica estimulante, restabilizadora e geradora de vitalidade. As partes utilizadas da planta são o rizoma e as raízes dessecadas. A planta é perene, pertence ao gênero *Panax*, da família botânica Araliaceae. O nome do gênero do *Panax* foi dado pelo botânico russo C. A. Meyer e é derivada do grego “pan” que significa tudo e “axos”, cura. O nome da espécie vem da palavra homem em chinês, “rensheng”, dado à forma antropomórfica das raízes de ginseng (RADAD, K. et al), conforme pode ser observado na **Figura 7**.

Figura 7 - *Panax ginseng* C.A. Mey. Aspecto da raiz com formato humano (NAIR, 2012).



Existem duas preparações principais da planta: o Ginseng branco e o Ginseng vermelho (**Figura 8**). O Ginseng branco é produzido através da retirada da periderme e das raízes secundárias e radículas, com posterior processo de secagem à temperatura ambiente. Por outro lado, o Ginseng vermelho é obtido a partir da exposição do ginseng fresco ao vapor d'água com posterior secagem e retirada das radículas e raízes secundárias, mas com manutenção da periderme. O processo torna o produto vermelho-acastanhado, que pode ser armazenado por um grande período (FERNANDES, 2011).

Figura 8 - Tipos de ginseng comercializados: branco (à esquerda) e vermelho (à direita) (FERNANDES, 2011).



4.3.3 Aspectos químicos e farmacológicos

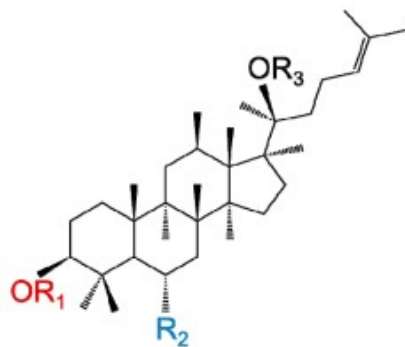
O *Panax ginseng* é constituído de glicosídeos triterpênicos, também chamados de saponinas ou ginsenosídeos. Os compostos ativos podem ser encontrados em várias partes da planta, incluindo aminoácidos, alcaloides, fenóis, proteínas, polipeptídeos etc. A composição dos ginsenosídeos pode variar entre o ginseng branco e vermelho (LIM, C.Y. et al., 2015).

As saponinas do *P. ginseng* são classificadas em saponinas triterpênicas tetracíclicas e pentacíclicas e seu teor nas raízes varia de 0,5 a 3 %. O sistema de nomenclatura dos ginsenosídeos foi criado pelos japoneses e consiste da denominação ginsenosídeo com os valores de Rf obtidos por cromatografia, o qual é definido pelo número de cadeias osídicas e pela quantidade de moléculas de açúcar ligadas ao esqueleto da molécula de saponina (SIMÕES et al., 2000)

Os ginsenosídeos são subdivididos em dois grupos principais, aquele do protopanaxadiol (PPD) e aquele do protopanaxatriol (PPT) (**Figura 9**).

Figura 9 - Núcleo estrutural das subclasses de ginsenosídeos

ginsenosídeos tipo protopanaxadiol



ginsenosídeos tipo protopanaxatriol

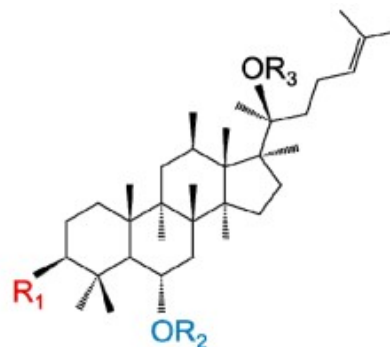


Figura 10 – Estrutura química dos principais ginsenosídeos de *P. ginseng*

Estrutura química

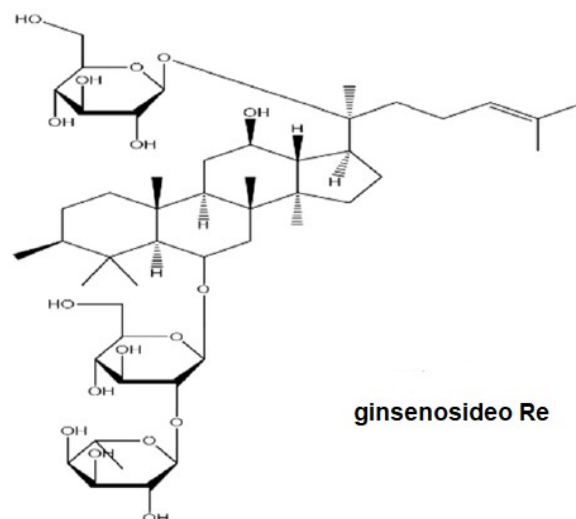
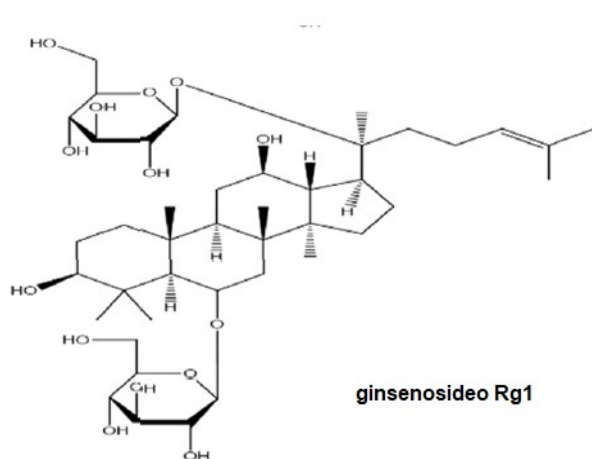


Figura 10 – Continuação

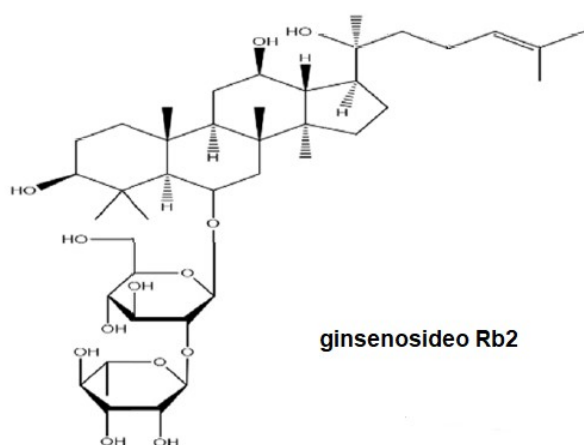
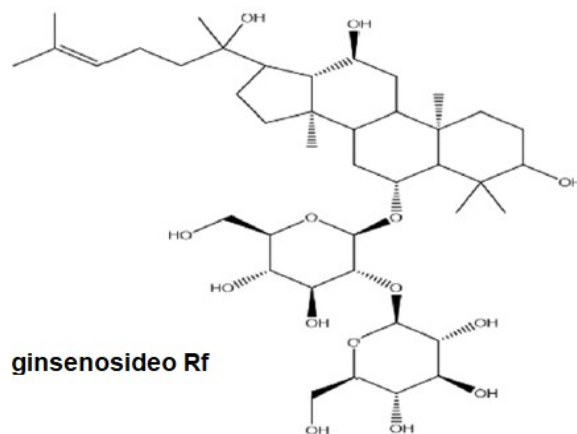
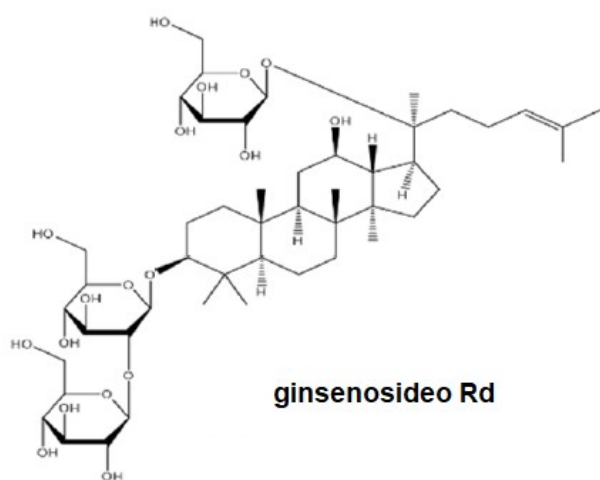
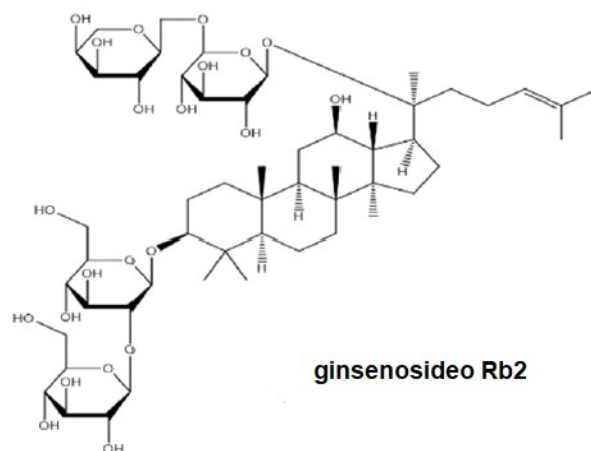
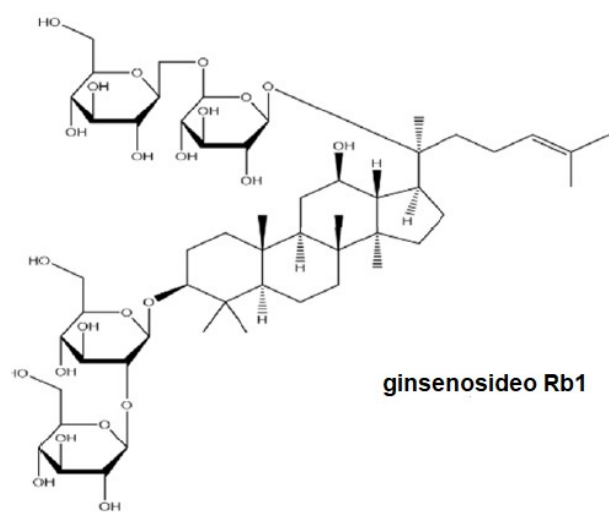


Tabela 2 – Ações biológicas relacionadas aos compostos ativos de *P. ginseng*. demonstradas por estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos (Adaptado de FERNANDES, 2011)

Sistema	Ação biológica	Ginsenosídeos
Todo o organismo	- Adaptógeno	Rb1, Rb2, Rc,
	- Tônico	Rd, Re, Rg1 e
	- Antioxidante	Rg3
Sistema Nervoso Central (SNC)	- Neuroprotetor	Rb1, Rg1, Rg2 e Rg3
	- Tônico cerebral (aprendizagem e memória)	Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rg1 e Rg3
Sistema Cardiovascular	- Antihipertensor	Ro, Rg1 e Rg2
	-Anti-aterosclerótico	
	- Cicatrizante	
Sistema Imunológico	Imunoestimulante	Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rg1 e Rg3
	- Anti-inflamatório	
	- Anti-alérgico	
	- Anti-carcinogênico	Rb1, Rb2, Rg3, Rg5 e Rh2

Perfil de segurança

Em revisão sistemática envolvendo 65 ensaios clínicos de *P. ginseng*, foram coletados dados sobre efeitos adversos de 40 estudos, dos quais 16 ensaios não relataram efeitos adversos e em 24 estudos houve 135 eventos menores. Os principais efeitos adversos relatados foram diarreia, insônia, palpitações, dor de cabeça, enjoo e alteração hepática leve. Nenhum estudo reportou efeitos adversos graves. Entre os estudos avaliados, foi verificado que 33 pessoas abandonaram o ensaio, das quais 11 estavam recebendo placebo (SHERGIS et al., 2012).

A partir destes estudos, pode-se verificar a baixa toxicidade do Ginseng. No entanto, SIEGEL (1979), relatou a “síndrome de abuso do Ginseng” (SAG), em que 14 indivíduos apresentaram nervosismo, insônia, erupções cutâneas e diarreia pela manhã em pacientes que receberam doses de até 15 g por dia.

4.3.4 Aspectos Regulatórios

Conforme a Legislação vigente, os medicamentos com *Panax ginseng* C.A. Mey. em sua composição podem ser registrados como Medicamentos Fitoterápicos, Medicamentos Tradicionais Fitoterápicos ou Medicamentos Específicos, quando o extrato vegetal está em associação com vitaminas e/ou minerais. De acordo com o predisposto na Resolução-RDC nº 26/2014, de 13 de maio de 2014 (ANVISA, 2014), podem se registrados como medicamentos fitoterápicos, aqueles que possuem matérias-primas de origem exclusivamente vegetal, com comprovação de segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas.

Por outro lado, são considerados Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), os produtos obtidos exclusivamente com matérias-primas vegetais em que a segurança e eficácia foram comprovadas com dados publicados em literatura técnico-científica. Ainda sob a classe de PTF, as plantas medicinais, quando comercializadas na forma de droga vegetal são denominadas “chás-medicinais” e são isentas de registro, cabendo apenas a sua notificação na ANVISA.

Figura 11 – Produtos registrados com *Panax ginseng* C.A. Meyer na composição, conforme categoria regulatória. Gráfico elaborado com base em dados da (ANVISA)



O medicamento fitoterápico pode ser isento de apresentação de ensaio clínico e ter registro simplificado, caso conste na lista de medicamentos da Instrução Normativa – IN nº 02, de 13 de maio de 2014 (ANVISA, 2014). O *Panax ginseng* está presente na IN nº 02/2014. A Instrução Normativa prevê que a parte usada da planta são extratos das raízes e os marcadores são os ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rb2, Rd, Rf e Rg2, sendo Rf e Rg2 apenas para identificação. As doses diárias são de 8 a 16mg de ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2 e Rd. Atendidos estes critérios, o fitoterápico possui indicação para estados de fadiga mental e como adaptógeno, sendo administrado por via oral e com venda sem prescrição médica.

4.3.5 Ensaios Clínicos

Na base de dados *Pubmed*[®], conforme os critérios descritos em Materiais e métodos (**item 3**), foram encontrados 8 estudos clínicos conduzidos com *P. ginseng*. Destes, dois estudos foram excluídos, em virtude de utilizarem a droga em associação com outras plantas medicinais. Um outro estudo foi excluído por não estar relacionado ao assunto pesquisado. Os resultados são apresentados na **tabela 3**.

Tabela 3 – Ensaios clínicos encontrados, sobre avaliação da eficácia terapêutica de *P. ginseng* na DA

Título	Autor/ Ano
An open-label trial of Korean red <i>ginseng</i> as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease	HEO et al., 2008
<i>Panax ginseng</i> Enhances Cognitive Performance in Alzheimer Disease	LEE et al., 2008
Improvement of cognitive deficit in Alzheimer's disease patients by long term treatment with korean red <i>ginseng</i> .	HEO, et al., 2011
Heat-processed <i>ginseng</i> enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease	HEO et al., 2012
Effect of Korean Red Ginseng on Cognitive Function and Quantitative EEG in Patients with Alzheimer's Disease: A Preliminary Study	HEO et al, 2016

Os resultados dos estudos selecionados são analisados nos itens **4.3.5.1** a **4.3.5.4**.

Estudo clínico aberto de Ginseng coreano vermelho como adjuvante no tratamento do dano cognitivo em pacientes com Alzheimer

Em estudo de 2008, um ensaio clínico aberto e randomizado foi conduzido no Hospital Universitário Nacional de Seul, Coreia do Sul (HEO et al., 2008), com duração de 12 semanas, foi avaliada a eficácia da administração de Ginseng coreano vermelho (*Panax ginseng*). Como critério de seleção, foram eleitos pacientes com mais de 50 anos de idade, com pontuação do Mini exame de estado mental maior ou igual a 10 e menor ou igual a 26. Ao todo, foram incluídos no estudo 61 pacientes com idade entre 50 e 80 anos, com diagnóstico provável para a Doença de Alzheimer. Todos os pacientes foram tratados com donepezila, galantamina, memantina ou rivastigmina por um período de pelo menos 6 meses antes da randomização. Os pacientes foram divididos em três grupos: 15 pacientes receberam dose baixa de Ginseng (4,5g/dia), 15 receberam dose alta de Ginseng (9 g/dia) e 31 pacientes participaram do grupo controle. A composição de ginsenosídeos na droga administrada é de Rb1 (1.96 %), Rb2 (2.18 %), Rc (1.47 %), Rd (0.72 %), Re (1.11 %), Rf (0.24 %), Rg1 (0.49 %), Rg2 (0.13 %), Rg3 (0.12 %), Rh1 (0.12 %), and Rh2 (0.003 %). A avaliação da cognição dos pacientes foi analisada com o emprego de uma versão coreana do teste MMSE e a Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR), antes e depois da administração de Ginseng durante o período do estudo. Entre os pacientes que tomaram Ginseng, houve uma tendência de melhora no teste EADA-cog, mais evidente nos pacientes que receberam 9g de Ginseng.

Tabela 4 – Resultados dos testes MEEM e EADA-Cog (Adaptado de HEO et al., 2008)

	Controle		4,5g/dia		9g/dia	
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas
EADA-Cog	20.51±9.05	20.08 ± 8.91	19.72±6.77	17.87 ± 8.62	23.03±8.67	19.74±14.11
MEEM	21.45±4.43	20.84 ± 4.15	22.07±3.99	23.55 ± 3.75	21.43±6.63	23 ± 7.16

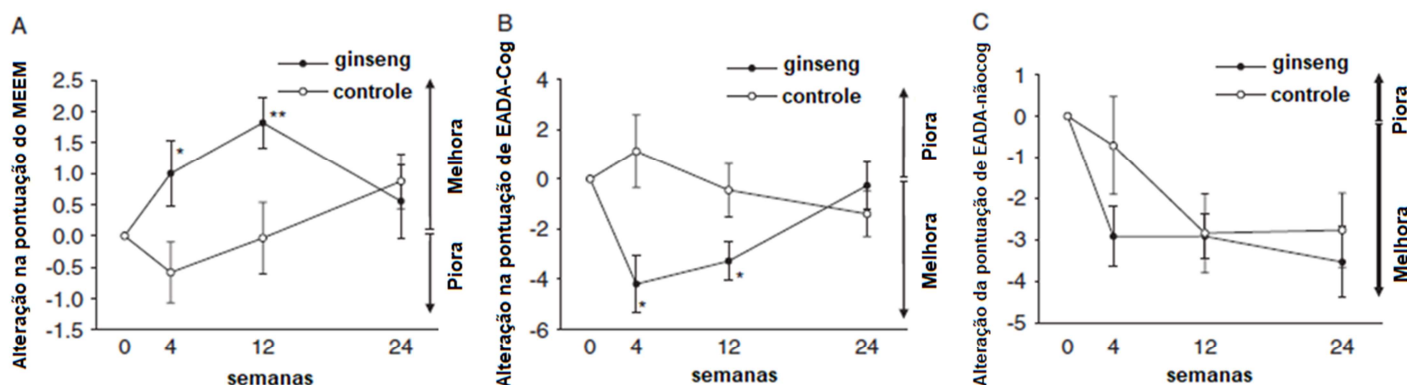
Diferente dos testes de MEEM, houve diferença significativa na média de alteração nos testes de EADA-cog entre os pacientes tratados com 9g de ginseng e o grupo controle após 12 semanas

***Panax ginseng* melhora o desempenho cognitivo na Doença de Alzheimer**

Em 2008, foi publicado outro estudo realizado no Hospital Universitário Nacional de Seul, (LEE et al., 2008) em que foi avaliada a eficácia do Ginseng coreano branco em pó, em um estudo clínico aberto com dosagem de 4,5g ao dia. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de Alzheimer, que foram tratados 12 semanas com *P. ginseng* e monitorados por mais 12 semanas, totalizando 24 semanas de avaliação. Adicionalmente, foram avaliados 9 pacientes administrados com uma dose de 9g ao dia. Assim, 58 pacientes foram designados para o grupo teste e 39 para o grupo controle.

As funções cognitivas foram avaliadas com o auxílio do Mini exame de estado mental e Escala de avaliação da Doença de Alzheimer, com subescala cognitiva e não-cognitiva. Ao fim de 12 semanas, o grupo tratado com Ginseng apresentou melhora de até 1,8 pontos no teste MEEM, enquanto para o grupo controle houve variação de apenas de 0,03 pontos. A pontuação do teste EADA-Cog, também apresentou melhora de 3,3 pontos frente ao grupo controle de 0,45. No entanto, após 12 semanas que o uso do Ginseng foi descontinuado, as diferenças observadas entre o grupo testem e o controle desapareceram, conforme demonstrado na **Figura 12**.

Figura 12 - Alterações dos resultados, conforme parâmetro diagnóstico. Foram observadas alterações significativas na 4ª e 12ª semana após o início do tratamento com o Ginseng para os testes MEEM e EADA-Cog. (LEE et al., 2008);



4.3.5.1 Melhora do déficit cognitivo em pacientes com Doença de Alzheimer com tratamento de longo prazo com Ginseng coreano vermelho

Em 2011, HEO et al. publicaram a continuação do estudo de 2008 realizado com Ginseng coreano vermelho, em que os pacientes do grupo que recebeu Ginseng foram monitorados até 96 semanas. A avaliação de longo prazo, considerando período posterior a 24 semanas, demonstrou que a pontuação nos testes MEEM e se manteve sustentada ao longo do estudo, sem a observação de quedas na pontuação. Em relação ao teste de EADA-Cog, foi verificada melhora significativa na função cognitiva, em ambos os grupos de teste.

Tabela 5 - Comparativo entre o período inicial e final dos dados função cognitiva, para o Alzheimer. (Adaptado de HEO et al, 2011)

Grupo	Inicial	96 semanas
MEEM		
Ginseng 4,5g	22,0±4,0	23,7±4,8
Ginseng 9g	21,4±6,6	24,0±3,7
EADA-Cog		
Ginseng 4,5g	19,7±6,8	9,5±6,3
Ginseng 9g	23,0±8,7	12,8±6,8

Não houve diferença significativa entre os grupos controle e teste, na 12^a, 48^a e 96^a semana, apenas na 24^a, pelo teste EADA-cog

Ginseng processado a quente melhora a função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer grave

O ensaio conduzido por HEO et al. (2012), utilizou *P. ginseng in natura* tratado a uma temperatura elevada (120°C), por um período de 3 horas. Conforme o autor, esta forma de ginseng contém maior quantidade de ginsenosídeos, além de novos ginsenosídeos que não são encontrados naturalmente na droga vegetal, como Rk1, Rk2, Rk3, Rs4, Rs5, Rs6, and Rs7. Foram selecionados indivíduos com idade acima de 50 anos e MEEM abaixo de 20. Os pacientes foram randomizados e agrupados em 4 grupos: dose baixa (1g/dia), dose intermediária (3g/dia), dose alta (4,5g/dia) e controle. A

função cognitiva foi avaliada com os testes MEEM e EADA-cog. Os grupos foram acompanhados até 24 semanas.

Tabela 6 - Comparativo entre o período inicial, 12 e 24 semanas dos dados função cognitiva, para o Alzheimer. (Adaptado de HEO et al., 2012).

Testes clínicos	Grupo	Basal	12 semanas	24 semanas
EADA-cog	1,5g	48.3± 20.9	44.3 ±13.6	29.0± 20.8
	3,0	40.3± 20.7	44.3 ±13.6	35.1± 15.7
	4,5	41.3± 17.0	27.4 ±22.2	28.5± 23.3
	controle	30.2± 10.1	29.0 ±10.7	26.1± 11.6
K-MEEM	1,5g	12.1± 7.4	10± 4.1	14.4± 8.7
	3,0	11.6± 6.0	10.8 ±3.8	13.7± 4.7
	4,5	14.6± 6.8	20.8 ±7.2	17± 8.2
	controle	16.4± 3.5	17 ±3.6	20± 4.5

Efeito do Ginseng coreano vermelho sobre a função cognitiva e eletroencefalografia em pacientes com Doença de Alzheimer: Um estudo preliminar

Em um estudo conduzido por HEO et al, 14 pacientes com diagnóstico de DA e foram selecionados para participar do estudo. A média da idade dos pacientes era de 74.93 ± 7.63 anos, sendo o grupo composto por 11 mulheres e 3 homens. O tempo médio de anos de estudo foi de $6.08 - 4.03$. Os pacientes foram tratados com Ginseng coreano vermelho com uma dose de 4,5g ao dia. A composição de ginsenosídeos na droga administrada é de Rb1 (1.96%), Rb2 (2.18%), Rc (1.47%), Rd (0.72%), Re (1.11%), Rf (0.24%), Rg1 (0.49%), Rg2 (0.13%), Rg3 (0.12%), Rh1 (0.12%), and Rh2 (0.003%). O tratamento padrão foi mantido durante o estudo. Os pacientes foram submetidos a avaliação antes e após 12 semanas de tratamento. Foi avaliada a função cognitiva com a versão coreana do MEEM. Não houve acompanhamento de grupo controle.

Tabela 7 - Comparativo entre o período inicial e final do teste K-MEEM (Adaptado de HEO et al., 2016)

Variáveis	Basal	Acompanhamento após
-----------	-------	---------------------

		12 semanas
K-MEEM	19.93 – 4.80	18.79 – 5.75

Não houve alteração significativa dos resultados de MEEM, no período de 12 semanas. Os estudos de eletroencefalografia demonstraram melhora da função cognitiva do lobo frontal.

Em uma publicação de 2016, WANG et al, realizaram revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados que avaliou a eficácia do *Panax ginseng* C.A. Meyer no tratamento da Doença de Alzheimer. No estudo, foram realizadas buscas em 7 bases de dados para estudos clínicos randomizados, chegando a um total de 687 de estudos. A partir desses resultados, foram triados os artigos que incluíram participantes diagnosticados com a Doença de Alzheimer, independente de idade, gênero e estágio da doença. Foram excluídos estudos experimentais em animais, *in vitro*, revisões, relatos de caso, estudos em que a fórmula testada envolvia outros ativos além do *Panax ginseng* C.A. Mey. Os estudos clínicos avaliaram a eficácia terapêutica por meio de pontuação da avaliação cognitiva após o tratamento e, secundariamente, qualidade de vida dos pacientes e a existência de eventos adversos. Após a triagem conforme os critérios mencionados, chegou-se a um total de quatro estudos com um total de 259 participantes. Com exceção do artigo publicado por HEO et al., em 2016, a meta-análise encontrou os mesmos estudos abordados neste trabalho.

5. DISCUSSÃO

O uso *Panax Ginseng* C.A. Mey, é conhecido pela medicina oriental há milênios. A indicação aprovada da droga e seus efeitos adaptógenos despertou o interesse, neste trabalho, pela avaliação do potencial terapêutico no tratamento de Alzheimer. Foi verificado que há grande quantidade de estudos pré-clínicos em modelos animais ou em cultura de células que apresentam indícios importantes de atividades neuroprotetoras que poderiam ser benéficas no tratamento ou prevenção da Doença de Alzheimer.

Estudos demonstraram que o extrato de *P. ginseng* diminui a formação de espécies reativas de oxigênio em cultura de astrócitos (NAVAL et al., 2007). O

ginsenosídeo Rd preveniu a apoptose em neurônios corticais de rato (LI et al., 2010). Também foi confirmado que o ginsenosídeo Rd reduziu a neurotoxicidade em ratos e cultura de neurônios corticais, possivelmente pela redução da hiperfosforilação da proteína tau (LI et al., 2011).

Conforme verificado na **Figura 1**, o número de publicações sobre o tema tem sido crescente ao longo dos anos. No entanto, considerando o volume de publicações de artigos publicados sobre a DA, os estudos referentes ao uso do Ginseng ainda representam uma parcela bastante tímida das pesquisas em andamento sobre esta enfermidade. Verificou-se também que até junho de 2020, não houve nenhuma publicação de artigo dentro dos critérios de seleção deste trabalho, representando uma ruptura na tendência da produção científica relacionada ao tema no período 2000-2020, provavelmente por conta do impacto da pandemia causada pela nova cepa de coronavírus, COVID-19, que ocorreu inicialmente na Ásia, continente onde se encontram países com maior produção científica sobre *P. ginseng*.

Em relação aos estudos clínicos encontrados, HEO et al. e LEE et al. demonstraram tendência de melhora cognitiva em pacientes que receberam extratos de ginseng, de 9g/dia em 12 semanas. Em estudos de 96 semanas, os resultados dos testes cognitivos dos pacientes que receberam Ginseng apresentaram declínio. Como todos os ensaios usaram o *P. ginseng* associado à farmacoterapia padrão, sem comparação com o placebo, o Ginseng pode ter apresentado eficácia igual ou inferior aos medicamentos sintéticos.

Os estudos foram conduzidos apenas com populações asiáticas, sendo impossível extrapolar os resultados de para outras etnias, como caucasianos, negros, etc.

Os ensaios apresentaram muitas limitações, como amostras reduzidas de pacientes. Além disso, por se tratarem de estudos abertos, em que os pacientes, médicos e coordenador do estudo tem ciência da droga e dosagem administrada para cada um dos participantes, não há como eliminar a possibilidade de que o efeito placebo tenha influenciado o resultado dos pacientes que receberam o Ginseng.

Outro aspecto importante a ser levado em conta é que os estudos encontrados utilizaram formas diferentes de *P. ginseng*, isto é, Ginseng branco, vermelho ou processado a 120°C. Dado que a composição de ginsenosídeos variam conforme o

modo do preparo do Ginseng, é possível que ocorram variações nos resultados por conta dessas diferenças de composição.

Além disso, os testes diagnósticos para avaliação da cognição podem sofrer adaptações que poderiam influenciar nos resultados. Por exemplo, nos estudos publicados por HEO et al., foi aplicada uma versão coreana do Mini exame do estado mental. Sendo assim, não é possível fazer comparações e correlações entre os diferentes estudos. Também, cabe destacar que nem todos os artigos informaram a média de anos de estudo dos pacientes dos grupos controle e teste, sendo que este é um fator que pode influenciar nos resultados, pois pessoas com mais tempo de estudo tendem a ter um desempenho melhor nos testes cognitivos aplicados. Provavelmente este será um parâmetro importante a ser avaliado para as próximas gerações, principalmente no Brasil, visto que os pacientes idosos tiveram menos acesso à educação, cenário diferente do atual.

Conforme relato dos autores dos estudos encontrados, a incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos controle e teste. No entanto, visto que os ambos os grupos analisados estavam recebendo a Farmacoterapia convencional, não é possível inferir se no grupo testado, o Ginseng não causou efeitos adversos, sendo estes oriundos dos medicamentos sintéticos ou se a incidência de reações adversas é semelhante. Em geral, estudos clínicos envolvendo o Ginseng demonstram baixo risco de segurança, com efeitos adversos leves e a ocorrência da SAG não é comum, sendo associada a doses mais elevadas de até 15 g de *P. ginseng* ao dia.

5 CONCLUSÃO

O *Panax ginseng* C.A. Mey é conhecido há milhares de anos pela medicina tradicional asiática. Há extensa literatura relatando ação farmacológica dos princípios ativos do ginseng, com especial destaque para os ginsenosídeos, em modelos animais e *in vitro*. Existem muitos indícios quanto à atividade neuroprotetora sobre o SNC, o que, pressupõe-se, tem um papel importante na prevenção da gênese da Doença de Alzheimer e em seu tratamento seja como adjuvante associado à terapêutica aprovada para mitigar o efeito cognitivo da progressão da doença, ou como alternativa em relação aos medicamentos tradicionais, considerando as limitações de eficácia do tratamento farmacológico atualmente aprovado e os efeitos adversos que dificultam a

aderência por parte dos pacientes. Tendo em vista o perfil de risco do *P. ginseng*, que apresenta reações leves, este pode ser uma alternativa interessante.

Para os ensaios encontrados, apesar de apresentar resultados pontuais positivos quanto à melhora da cognição, ainda não é possível concluir que o Ginseng poderia substituir a farmacoterapia tradicional.

Ainda há uma escassez de ensaios clínicos desenhados de forma que permitam chegar a um resultado mais conclusivo quanto à eficácia do *P. ginseng* C.A. Mey no tratamento do Alzheimer. Outra questão que dificulta a avaliação é que o Ginseng é muito utilizado associação com outras plantas medicinais, o que não permite verificar a sua eficácia individualmente. Desta forma, considerando todos os fatores elencados, é necessária a realização de estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, com amostragem maior de pacientes, utilizando placebo, que permitam chegar a um resultado definitivo.

6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O.P.; Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. V. 56, n.3B, p. 605-612, 1998.

ANGELOPOULOS, T.; SCORDILIS, D.M.; TSAGKARIS, C.; Cognitive Impairment and Rehabilitation in Alzheimer's Disease. In: ASHRAF, G.M.; ALEXIOU, A., **Biological, Diagnostic and Therapeutic Advances in Alzheimer's Disease**. Springer Nature Singapore, 2019. cap. 1, p.15-16.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDTDoen%C3%A7a de Alzheimer 267 17 final SEC1207.pdf (acesso em 29/05/2020)

BRASIL. Ministério da Saúde. Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>. Acesso em 29/08/2019.

BRASIL. ANVISA. Resolução-RDC Nº 24, de 14 de junho de 2011. A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. **Diário Oficial da União, Brasília**, nº 116, de 17 de junho de 2011, Seção 1, Pág. 79.

BRASIL. ANVISA. Resolução-RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União, Brasília**, nº 90, de 14 de maio de 2014, Seção 1, Pág. 52.

FERNANDES, A.V.F. Ginseng (*Panax ginseng*): mito ou verdade científica?. Porto, Portugal, 2011 p. 3-15. Dissertação de mestrado – Universidade Fernando Pessoa

HEO, J.H.; LEE, S.T.; CHU, K.; OH, M.J.; PARK, H.J.; SHIM, J.Y.; KIM, M. An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* n.15 p.865-868

HEO, J.H.; LEE, S.T.; OH, M.J.; PARK, H.J.; SHIM, J.Y.; CHU, K.; KIM, M. Improvement of Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Patients by Long Term Treatment with Korean Red Ginseng. *Journal of Ginseng Research*. v.35, n.4, p. 457-461, 2011

HEO, J.H.; PARK, H.J.; LEE, S.T.; Effect of Korean Red Ginseng on Cognitive Function and Quantitative EEG in Patients with Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *The Journal of alternative and complementary medicine*. v. 22, n.4, p280-285, 2016

HEO, J.H., LEE, S.T.; OH, M.J.; PARK, H.J.; SHIM, J.Y.; CHU, K.; KIM, M. Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. *Nutritional Neuroscience*. v. 15, n.6, p278-282, 2012.

JAKARIA, M.D.; HAQUE, E. Active ginseng components in cognitive impairment: Therapeutic potential and prospects for delivery and clinical study. *Oncotarget*, v. 9, n. 71, 2018.

JIVAD, N.; RABIEI, Z. A review study on medicinal plants used in the treatment of learning and memory impairments. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. V.4(10) p. 780-789, 2014

KIM K.H; LEE, D.; KIM, C.E; JUNG, K. Beneficial effects of *Panax ginseng* for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases: Past findings and future directions. *Journal of Ginseng Research*. v. 42, p. 239-247, 2018.

KUDO, T.; DAVIS, K.L.; GONZALEZ, R.B.; WILKINSON, D.G. Practical Pharmacology for Alzheimer's Disease 1 ed. Suíça: Springer, 2016 p. 73-74

KUEPER, J.K.; SPEECHLEY, M.; ODASSO, M.M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer's Disease*. v.63 p. 423-444, 2018.

KUMAR, V., ABBAS, A.K., ASTER, J.C. **Robbins Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p.836-838

LEE, S.T; CHU, K.; SIM, J.Y.; HEO, J.H., KIM, M.; Panax Ginseng Enhances Cognitive Performance in Alzheimer Disease. *Alzheimer disease association disord*. v.22, n.3, p.222-226

LEMOES, N.D.; GAZZOLA, J.M.; RAMOS, L.R. Cuidado do paciente com Alzheimer: o impacto da doença no cuidador. *Saúde e Sociedade*. V. 15, n. 3, p. 170-179, 2006.

LI, X.Y.; LIANG, J.; TANG, Y.B.; ZHOU, J.G., GUAN Y.Y. Ginsenoside Rd prevents glutamate-induced apoptosis in rat cortical neurons. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, n.37, p. 199-204, 2010.

LIM, C.Y.; MOON, J.M.;KIM, B.Y.; LIM, S.H.; LEE, G.S.; YU, H.S.; CHO, S.I. Comparative study of Korean White Ginseng and Korean Red Ginseng on efficacies of OVA-induced asthma model in mice. *Journal of Ginseng Research*, v. 39, p. 38-45, 2015

NAIR, R.; SELLATURAY, S.; SRIPRASAD, S. The history of ginseng in the management of erectile dysfunction in ancient China (3.500-2.600 BCE). *Indian Journal of Urology*, v. 28, n. 1, p.15-20. 2012.

NAVAL, M.V.; SERRANILLOS M.P., CARRETERO, M.E.; VILLAR, A.M. Neuroprotective effect of a ginseng (*Panax ginseng*) root extract on astrocytes primary culture. *Journal of Ethnopharmacology*. v.112, p. 262–270, 2007.

Organização Mundial da Saúde (OMS) - <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Acesso em 19/10/2019)

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale: Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.480-485, 2011.

RADAD, K.; GILLE, G.; LIU, L; RAUSCH, W. Use of Ginseng in Medicine with Emphasis on Neurodegenerative Disorders. *Journal of Pharmacological Sciences*.n. 100 p. 175 – 186, 2006

ROCHA, N. P.; MARTINS, L. C. A; TEIXEIRA, A. L; REIS, H. J. Processo inflamatório e neuroimunomodulação na doença de Alzheimer: revisão de Literatura. *Revista Neurociências*. v. 19, n. 2, p. 300-313, 2011.

SHERGIS, J.L.; ZHANG, A.L.; ZHOU, W., XUE, C.C. *Panax ginseng* in randomised Controlled Trials: A Systematic Review. *Phytotherapy Research*.n.27 p. 949-965, 2013

SIEGEL, R.K.; Síndrome de abuso do ginseng. Problemas com a panacea. *JAMA*. v. 241, n. 15, 1979

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK. P.R.(Orgs). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, p. 608-615, 2000

THE PLANT LIST. *Panax Ginseng* C.A. Mey. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=panax+ginseng> (Acesso em: 24/06/2020)

XU, W.; CHOI, H.K.; HUANG, L. State of *Panax ginseng* research: A Global Analysis. *Molecules* v.22, p. 1518, 2017

Manoela U. Flores
29/06/2020

Data e assinatura do aluno

26/06/20 Dominique CH Fischer

Data e assinatura da orientadora