

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

*Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae). Farmacognosia e avaliação do uso na prática de atividade física.

**Lucas Martins Doretto**

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

2019

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>5</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>5</b>
<b>4.1 Aspectos botânicos gerais e distribuição de <i>Rhodiola rosea</i> .....</b>	<b>6</b>
<b>4.2 Composição química da espécie.....</b>	<b>7</b>
<b>4.3 Usos de <i>Rhodiola rosea</i> .....</b>	<b>9</b>
<b>4.4 Estudos científicos sobre <i>Rhodiola rosea</i> e a atividade física .....</b>	<b>10</b>
<b>4.4.1 Estudos farmacológicos <i>in vitro</i> com <i>Rhodiola rosea</i>.....</b>	<b>11</b>
<b>4.4.2 Estudos farmacológicos <i>in vivo</i> com <i>Rhodiola rosea</i> .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4.3 Ensaio clínico com <i>Rhodiola rosea</i> .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4.4 Segurança de uso de <i>Rhodiola rosea</i>.....</b>	<b>14</b>
<b>4.5 Controle de qualidade de produtos contendo <i>Rhodiola rosea</i>.....</b>	<b>14</b>
<b>4.6 Aspectos regulatórios de <i>Rhodiola rosea</i> .....</b>	<b>16</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>22</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>22</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>EMA</b>	<i>European Medicine Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PTF</b>	Produto Tradicional Fitoterápico

## RESUMO

DORETTO, L. **A *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae). Farmacognosia e avaliação do uso na prática de atividade física**. 2019. 26. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

**Palavras-chave:** *Rhodiola rosea*, Farmacognosia, atividade física, plantas medicinais.

**INTRODUÇÃO:** A busca de recursos de origem natural para o aumento do desempenho físico e redução da fadiga, durante a prática de exercícios físicos, tem sido muito difundida. *Rhodiola rosea* L. tem sido empregada com esta finalidade, o que despertou o interesse, na investigação da existência de fundamento científico para tanto. **OBJETIVO:** O presente trabalho visou traçar o panorama geral relativo ao uso de *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae), averiguando aspectos da Farmacognosia da planta, a eficácia e os fundamentos do uso na prática de exercícios físicos, com ênfase à alegação do efeito adaptógeno. Para isto, foram abordados os seguintes aspectos: mecanismos de ação, benefícios, riscos, controle de qualidade e enquadramento à legislação. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Na obtenção dos dados científicos, foram pesquisadas as bases seguintes: *PubMed*<sup>®</sup>, *Web of Science*<sup>®</sup> e *SciELO*<sup>®</sup>, entre outras, a partir das seguintes palavras-chave, em inglês e suas respectivas traduções: “*Rhodiola rosea*”, “fatigue”, “exercise”, “adaptogen”, entre outras. Foram considerados artigos publicados, nos últimos 19 anos, em português e inglês, diretamente, relacionados ao tema. Para estatísticas e assuntos regulatórios, foram consultados os respectivos sites de Órgãos Públicos. **RESULTADOS:** Foi feita análise da evolução das publicações sobre a temática e a espécie foi abordada de forma a conhecê-la melhor, quanto às características botânicas, composição química, usos tradicionais, além dos estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*, bem como aos ensaios clínicos mais relacionados à prática de atividade física, tendo abordado as atividades: antifadiga, antioxidante, cardioprotetora e antinoceptiva e evidenciado, em alguns artigos, benefícios do uso da espécie e, em outros, não. **CONCLUSÃO:** Apesar de *R. rosea* ter seu uso consagrado na Medicina Tradicional de outros países e, regulamentado, no Brasil, as pesquisas realizadas, até o momento, para avaliar sua eficácia, como suplemento usado na atividade física, com a finalidade de aumentar o desempenho, ainda são insuficientes para apresentar resultados conclusivos. Entretanto, alguns estudos em ratos, permitem prever eventuais riscos de sua administração concomitante com losartana e outros medicamentos metabolizados pelo citocromo P450, sugerindo que, enquanto não se aprofundam as pesquisas, seja incluído alerta, na bula destes medicamentos e/ou dos fitoterápicos que contenham *R. rosea*.

## 1 INTRODUÇÃO

Desde os tempos mais remotos o ser humano busca alimento junto à Natureza, os alimentos e, também, alívio e cura para as mais variadas doenças e males (PETROVSKA, 2012).

Nas últimas décadas tem crescido a procura e a utilização de produtos e suplementos à base de plantas medicinais, com o intuito de aumentar a força e a massa muscular na prática de atividades físicas, aumentando o desempenho a energia e disposição de atletas e não atletas (SELLAMI et al., 2018). Tais efeitos tem recebido atenção das investigações científicas, por meio das pesquisas clínicas (ISHAQUE et al., 2012)

A busca de melhor condicionamento físico e o forte apelo à forma física ideal tem levado pessoas de todas as faixas etárias à prática das mais variadas modalidades de exercícios físicos em academias (MOYA et al., 2009).

A alimentação adequada apresenta importante relação com o rendimento no esporte (PACHECO et al., 2012). Desta forma, para um bom desempenho nas atividades físicas é necessária a observância da quantidade, qualidade e horário de ingestão do alimento, além da reposição hidroeletrolítica antes e depois do treino (BARBOSA et al., 2015). No entanto, muitas pessoas impacientes no aguardo dos resultados da combinação exercício físico-alimento, procuram outras formas de obter os resultados esperados (MILANI et al., 2014).

Face à crescente busca de substâncias ou suplementos que visem aumentar o desempenho do indivíduo no exercício físico e com o uso atual do extrato e raízes de *R. rosea*, para esta finalidade, surgiu o interesse em aprofundar o conhecimento acerca deste tema, tendo sido selecionado para o presente trabalho. Para tanto, foram investigados os benefícios e eventuais riscos de produtos contendo esta espécie, além de sua efetividade, mecanismos de ação, enquadramento à Legislação entre outros itens importantes relacionados à Farmacognosia da espécie.

## 2 OBJETIVOS

O presente trabalho visou traçar o panorama geral relativo ao uso de *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) com a finalidade de aumentar o desempenho durante as atividades físicas na prática esportiva, fornecendo base para o posicionamento crítico sobre o tema, considerando dados farmacognósticos e outros relacionados ao

efeito adaptógeno alegado. Para tanto, realizou-se revisão bibliográfica acerca da Farmacognosia da planta e averiguaram-se os mecanismos de ação, benefícios e riscos do uso, o controle de qualidade e a situação do enquadramento à legislação, no Brasil e no mundo.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi elaborado por meio da revisão de dados bibliográficos, consultando as bases científicas de dados, como: *PubMed*<sup>®</sup>, *ScienceDirect*<sup>®</sup>, *Web of Science*<sup>®</sup>, *Google Scholar*<sup>®</sup> e *Scielo*<sup>®</sup>, entre outras, além de *sites* oficiais relacionados à Saúde, e a estatísticas pertinentes ao tema abordado. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave de forma isolada ou combinada: “*Rhodiola*”, “*Rhodiola rosea*”, “fatigue”, “adaptogen”, “physical”, “exercise”, “medicinal use”, “herbs”, “sport”, entre outras.

Com a leitura dos resumos, foram selecionados os artigos relacionados, diretamente, ao tema. Posteriormente, foram separados e agrupados de forma a compor os subitens do trabalho. Foram considerados artigos redigidos em português e inglês e publicados nos últimos 19 anos. Assim sendo, não foram incluídos artigos não conformes a estes critérios, além daqueles não acessíveis à consulta direta.

### 4. RESULTADOS

A partir da pesquisa bibliográfica realizada, buscou-se obter uma visão geral sobre a espécie de forma a conhecê-la melhor do ponto de vista da Farmacognosia, abordando as características gerais do vegetal, a sua distribuição no mundo, sua composição química e o uso tradicional/ popular. Posteriormente, foram investigados os aspectos relativos ao uso na atividade física.

Entre as diversas atividades farmacológicas da espécie, selecionaram-se aquelas diretamente relacionadas ao âmbito do trabalho, averiguando eficácia, mecanismos de ação, quando elucidados, entre outros, de forma a estabelecer possíveis benefícios e fundamentos científicos para o uso de *R. rosea* na prática da atividade física. Sendo assim, foram abordados aspectos relativos ao efeito antifadiga, à atividade antioxidante, cardioprotetora e antinoceptiva.

#### 4.1 Aspectos botânicos gerais e distribuição de *Rhodiola rosea*

A espécie *Rhodiola rosea* L. (**Figura 1**), também conhecida como “golden root” (“raiz de ouro”), “king’s-crown” (“coroa do rei”), “roseroot” (“raiz de rosa”), em inglês, “rosenroot” do sueco e rodíola, em português, pertence a um gênero de plantas suculentas, perenes da família Crassulaceae. (KHANNA et al., 2017e GBIF DATA, 2017).



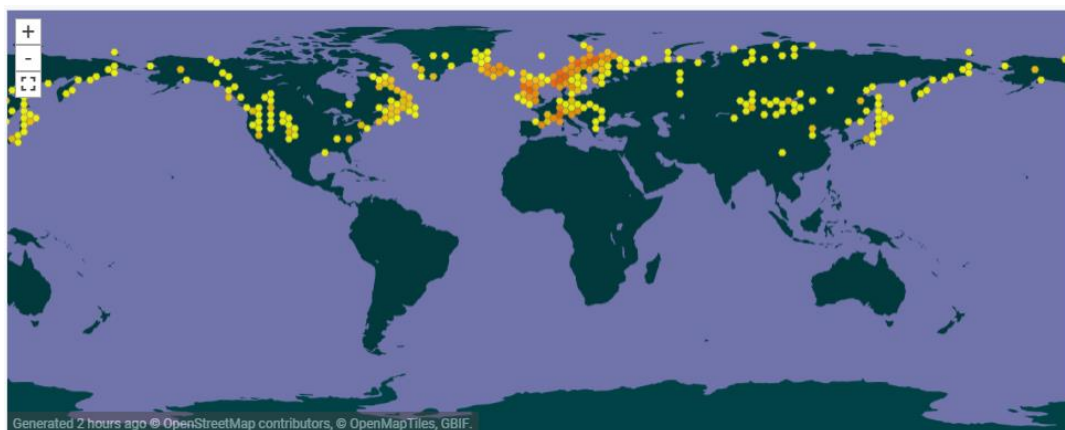
**Figura 1- *Rhodiola rosea* L. A.** Hábito herbáceo **B.** Detalhe de ramo suculento e florido de exemplar da espécie.

Pode ser encontrada igualmente, em terrenos gramados e de floresta em altitudes que variam de 1800 até 2700 m. (CHINA, 2001).

*R. rosea* é planta herbácea e possui raízes fortes, flores amarelas com pétalas discretas, constituindo inflorescências localizadas no rizoma desenvolvido, cujo caule aéreo chega a medir até 70 cm de comprimento (BROWN et al., 2002, EVSTATIEVA et al., 2010).

Os rizomas e raízes das espécies de *Rhodiola* representam as partes utilizadas (TAO et al., 2019).

A espécie é nativa de regiões frias da Ásia, Europa e América do Norte (NOREEN, et al., 2013), sendo encontrada na Noruega, Reino Unido, Estados Unidos, China e França (**Figura 2**) (GBIF DATA, 2017).

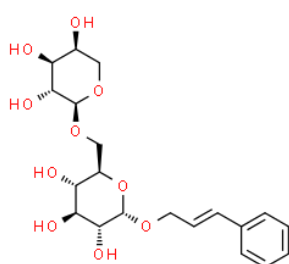


**Figura 2** - Distribuição geográfica de *Rodhiola rosea* L., no mundo [GBIF DATA, 2017].

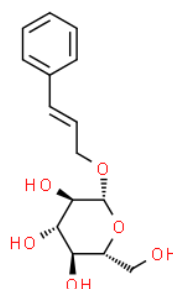
Representa uma das principais espécies medicinais do gênero, sendo amplamente usadas tradicionalmente como ervas medicinais na Europa e Ásia pelos seus propalados benefícios relacionados ao efeito adaptogênico (BOOKER et al., 2016), relacionado às atividades antioxidante (SIST et al., 2018), efeito antifadiga e ao aumento da resistência física (JÓWKO et al., 2016).

#### 4.2 Composição química da espécie

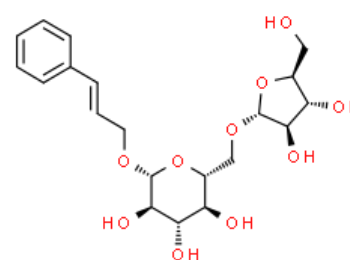
As principais classes de constituintes ativos de *R. rosea* são os fenilpropanóides, como: rosavina, rosarina e rosina, os feniletanóides, como: tirosol e o seu derivado glicosilado salidrósido, além do ácido gálico (BOOKER et al. 2016) (Figura 3).



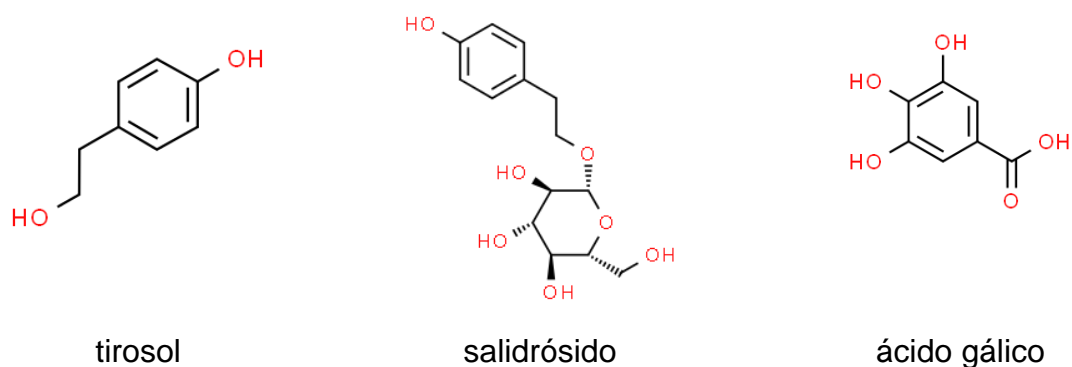
rosavina



rosina



rosarina

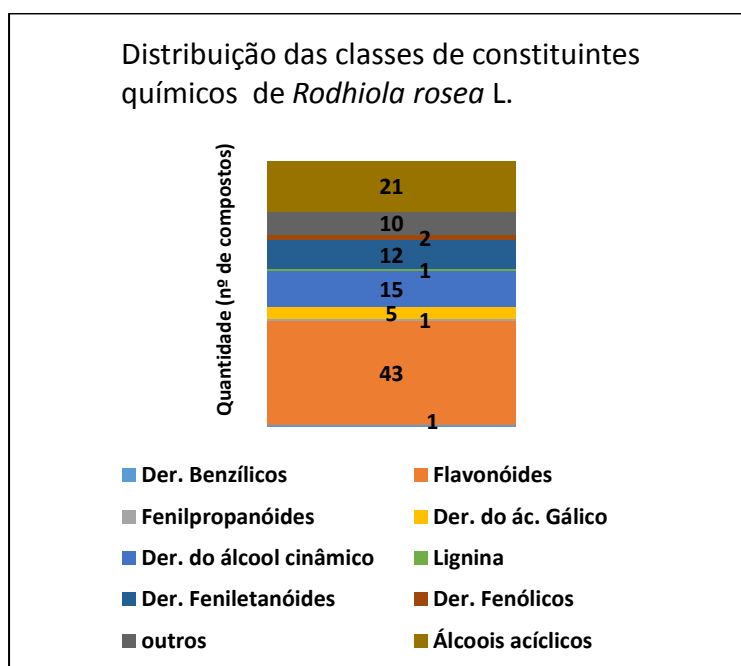


**Figura 3** – Principais compostos bioativos de *R. rosea* L.

Os fenilpropanóides presentes na espécie são da classe dos derivados do cinamaldeído, mais precisamente do álcool cinâmico (TAO et al., 2019).

Os flavonoides representam a classe de constituintes químicos mais frequentes no gênero *Rhodiola*, não sendo considerados de destaque para diferenciação entre as espécies do mesmo gênero, pois são comuns a elas (TAO et al., 2019).

Neste ano, TAO e colaboradores (2019) realizaram o mapeamento da composição química de diversas espécies de *Rhodiola*, tendo sido mostrado na **Figura 4**.



**Figura 4** - *Rhodiola rosea* L. Distribuição das classes de constituintes químicos presentes na espécie. [modificada de TAO et. al., 2019]

A variação da composição química, quantitativa e qualitativa, entre diferentes espécies do gênero *Rhodiola* foi reportada (TAO et al., 2019). A quantidade de constituintes varia não somente nos diferentes locais onde se encontra, mas também conforme a idade das plantas e conforme as diferentes técnicas de cultivo. Mesmo exemplares cultivados em mesmo ambiente, sob as mesmas condições de solo possuem comportamento distinto na produção de seus metabólitos (MIRMAZLOUM et al., 2015).

TAO e colaboradores (2019) comprovaram a importância não somente da localização geográfica, mas da época de coleta e da parte usada da planta, mas também o método de extração.

### **4.3 Usos de *Rhodiola rosea***

O primeiro registro do uso de *R. rosea* data de 77 A.C., tendo sido relatado por Dioscórides. Há também recomendações de seu uso em dores de cabeça nos registros de *Materia Medica* de Carolus Linnaeus, botânico sueco e em 1755 foi inserida na Farmacopeia Sueca (ROSS, 2014).

A espécie apresenta diferentes usos tradicionais de acordo com a região geográfica. Na Rússia (SHIKOV et al., 2014) e França (PANOSSIAN et al., 2010) a *R. rosea* é empregada tradicionalmente para aumentar a resistência física e como estimulante do Sistema Nervoso Central. Enquanto, na Noruega e no Alasca, é usada no tratamento de feridas (BOOKER et al. 2016).

Em 1969, foi inserida entre os medicamentos oficiais da Rússia. Posteriormente, na década de 80, também foi reconhecida na Suécia, sendo que em ambos países foi aprovado seu uso com alegada ação antifadiga (BROWN et al., 2002).

Na China, a espécie faz parte da Medicina Tradicional com indicação pelo efeito adaptógeno, sendo-lhe atribuídas propriedades medicinais, como: fortificante, analgésico, aumento do quociente de inteligência (QI), diminuição da estase sanguínea, redução da fraqueza e da fadiga. Além disto, é empregada na prevenção do envelhecimento (ZHUANG, et al. 2019).

Tendo em vista os diferentes registros históricos de uso, além do emprego nas mais diferentes localidades, ao longo dos tempos, a espécie tornou-se mercadoria de grande valor agregado estando inserida no comércio internacional.

Tal fato encontra-se associado principalmente às ações antifadiga e por promover a melhoria do desempenho físico de atletas (BOOKER et al., 2015).

Os rizomas e raízes são as partes comercializadas, sendo os órgãos que contém seus principais compostos bioativos (TAO et al., 2019).

#### **4.4 Estudos científicos sobre *Rhodiola rosea* e a atividade física**

Na atualidade é de amplo conhecimento que a prática de exercícios físicos leva ao aumento da produção de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio, podendo até mesmo causar lesão oxidativa e fadiga muscular (POWERS et al., 2011). Desta forma, a nutrição esportiva tem sido tema bastante abordado e de grande interesse em busca da melhoria do desempenho esportivo, tanto em eventos competitivos quanto recreacionais (YAVUZ, OZKUM, 2014). Entretanto, com o intuito de acelerar os resultados muitos procuram outras formas de alcançá-los (MILANI et al., 2014), fazendo uso de suplementação, por exemplo, com fitoterápicos.

O uso destes suplementos no esporte deve-se na maior parte das vezes, à procura do ganho de massa muscular, da queima de gorduras e do aumento da resistência física (SELLAMI et al., 2018).

Neste contexto, atletas e praticantes de atividade física fazem uso, em geral, de produtos com propriedade antioxidante que permitam direta ou indiretamente melhorar a recuperação muscular e promover a manutenção de energia, reduzindo o estresse oxidativo gerado durante o exercício físico (YAVUZ, OZKUM, 2014).

Entretanto, alguns dos suplementos alimentares usados como estimulantes podem causar danos à saúde, principalmente ao fígado, requerendo acompanhamento médico (BRASIL, 2012).

Desta forma, plantas medicinais e seus fitoterápicos classificados como adaptógenos têm sido muito empregados pelo fato de regularem as funções do sistema corporal alteradas pelo estresse (YAVUZ, OZKUM, 2014). Entre as plantas medicinais mais empregadas atualmente, a *R. rosea* despertou o interesse para este estudo.

Várias atividades farmacológicas de *R. rosea* foram estudadas em função dos diferentes usos atribuídos pela medicina popular, contudo, para efeito da prática esportiva o presente trabalho abordou aquelas mais relacionadas à prática de atividade física, como as ações: antifadiga, antioxidante, cardioprotetora e

antinoceptiva.

As pesquisas científicas encontradas sobre *R. rosea* abrangeram ensaios farmacológicos realizados em modelos *in vitro* e *in vivo*, bem como ensaios clínicos em seres humanos, conforme foi tratado nos itens a seguir.

#### **4.4.1 Estudos farmacológicos *in vitro* com *Rhodiola rosea***

Em estudo de SIST e colaboradores (2018), avaliaram a ação antioxidante *in vitro* do extrato aquoso de *R. rosea* em exercício físico intenso, nos miotúbulos esqueléticos de camundongos, por meio de estímulo elétrico de alta frequência. Os resultados mostraram que a ação antioxidante é dose dependente. Além disto, verificaram haver certa proteção contra o estresse oxidativo agudo, tendo havido redução dose-dependente na produção de espécies reativas de oxigênio, levando à proteção contra o dano oxidativo.

SCHRINER e colaboradores (2009) realizaram estudo *in vitro* com diferentes concentrações de extrato de *R. rosea*, em culturas de diferentes células humanas, para avaliar a atividade antioxidante, tendo empregando o ácido ascórbico como composto padrão. As células tratadas com *R. rosea*, foram expostas a estímulos oxidantes como peróxido, *paraquat* e luz ultravioleta. A atividade antioxidante foi observada em todas as linhagens celulares, porém, somente em algumas concentrações. Entretanto, em concentrações maiores houve redução da ação antioxidante. Desta forma, os autores concluíram que o extrato não aumentou as defesas antioxidantes suficientemente para ser considerado antioxidante para as células humanas, não podendo explicar a ação por mecanismo pró-oxidante hormético.

Em estudo *in vitro* realizado por CAO e colaboradores (2019), os autores testaram a ação de uma solução de salidrósido nas concentrações de 50 e 100 mg/L, sobre uma linhagem de células cardíacas de ratos em condição simuladas de hipóxia-reoxigenação simulada. O salidrósido foi ativo como composto cardioprotetor, tendo normalizado a atividade dos canais de sódio e potássio de forma dose-dependente.

Outro estudo, também avaliou a atividade cardioprotetora sobre linhagens de células cardíacas expostas à condição de hipóxia-reoxigenação, tendo igualmente resultado em maior viabilidade das células células tratadas com solução de salidrósido de maneira dose dependente (ZHANG et al., 2009).

#### **4.4.2 Estudos farmacológicos *in vivo* com *Rhodiola rosea***

Em ensaio *in vivo* realizado em ratos, o extrato padronizado de *R. rosea* contendo 1 % de salidroside e 1 % de rosavina, levou à melhora do desempenho físico durante exercício de natação com peso. A melhora foi proporcional ao tempo de administração e à dose. Os mecanismos de ação sugeridos foram: o aumento do conteúdo de glicogênio hepático, a melhora na expressão de enzimas lipogênicas, bem como o balanço mais adequado dos genes apoptóticos (LEE et al., 2009).

HUANG e colaboradores (2009) realizaram pesquisa sobre o uso crônico do extrato aquoso de *R. rosea* para atenuar o estresse oxidativo causado pela atividade física exaustiva, igualmente, em ratos. Foi demonstrado que o desempenho físico aumentou de forma dose-dependente com o uso do extrato, o que foi atribuído à redução das espécies reativas de oxigênio no fígado, no músculo esquelético e no sangue.

O extrato hidroetanólico de *R. rosea* administrado em diferentes doses apresentou ação analgésica em ratos, frente a diferentes modelos de dor tanto causada por calor, efeito mecânico ou químico (DONCHEVA et al., 2013).

O composto isolado salidroside foi testado em ratos, para avaliar sua ação no estresse oxidativo causado por exercício físico intenso. Os resultados mostraram que a substância aumentou a tolerância ao exercício, além de ter aumentado os níveis de glicogênio no fígado dos ratos avaliados (XU et al., 2012). O salidroside também aumentou a atividade antioxidante das enzimas: catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, no fígado dos ratos, mostrando ser eficaz na prevenção do stress oxidativo.

#### **4.4.3 Ensaios clínicos com *Rhodiola rosea***

O número de estudos clínicos com *R. rosea* encontrados na literatura foram muito escassos, sendo que aqueles acessados apresentaram resultados distintos.

Em ensaio clínico duplo cego, com vinte e seis estudantes saudáveis, foram administrados comprimidos de 200 mg de extrato seco padronizado de *R. rosea*, três vezes ao dia, por quatro semanas. Metade do grupo ingeriu 600 mg de extrato seco, três vezes ao dia, por 4 semanas, enquanto o segundo grupo tomou o placebo. Na avaliação física, foram usados testes psicomotores, protocolos de exercícios e exames de sangue. Os resultados mostraram que houve melhoria no tempo de

reação aos testes psicomotores, entretanto foram pequenas as melhorias observadas na prevenção da redução do pico de força máxima e na redução da concentração do lactato, no período de descanso. Sendo assim, os autores concluíram que o uso de *R. rosea* como suplemento, não se justifica para melhorar o desempenho físico, durante o exercício JÓWKO e colaboradores (2016).

Na pesquisa de LEKOMTSEVA e colaboradores (2017), foram avaliados 100 pacientes (homens e mulheres), em estudo clínico não controlado, multicêntrico aberto, com administração de 2 x 200 mg de extrato etanólico seco de *R. rosea*, por oito semanas. O método de avaliação consistiu em relatórios usados na avaliação dos sintomas de estresse, fadiga, bem como a qualidade de vida e o humor. O resultado mais expressivo foi obtido na primeira semana de uso, com a diminuição dos sintomas de fadiga, decaindo de forma contínua até a oitava semana, comprovando ser um tratamento efetivo em pacientes que sofrem de fadiga crônica.

BALLMANN e colaboradores (2018), investigaram os efeitos da suplementação com *R. rosea* em estudo clínico cego, rápido e randomizado, com um grupo de onze mulheres fisicamente ativas. A capacidade física foi avaliada em bicicleta ergométrica. A posologia utilizada foi de 1500 mg de extrato de *R. rosea* por dia, administrado em três doses de 500 mg durante três dias, anteriores ao teste físico, e adicionalmente 500 mg no dia do teste. A suplementação em curto prazo aumentou significativamente a força, o pico de força e a capacidade anaeróbica, porém, não teve ação na fadiga. O mecanismo sugerido foi o possível aumento de ATP armazenado nas mitocôndrias e o aumento da sua síntese.

Na avaliação dos efeitos de *R. rosea* na fadiga física e mental de estudantes, PUNJA e colaboradores (2014) realizaram estudo clínico duplo cego controlado, com grupo paralelo randomizado, composto de quarenta alunos subdivididos em dois grupos (placebo e *R. rosea*). A dose administrada foi de duas cápsulas de 182 mg, compostas de 129,22 mg de extrato seco de *R. rosea* cada, duas vezes ao dia, por quarenta e dois dias. O estudo revelou que o uso da planta não resultou em diferença significativa em relação ao placebo na redução da fadiga, tendo até mesmo encontrado resultados desfavoráveis.

#### 4.4.4 Segurança de uso de *Rhodiola rosea*

A literatura mostra que há ainda poucos estudos sobre a segurança de uso desta espécie.

Não foram observados efeitos colaterais em pacientes saudáveis submetidos a estudo clínico realizado por LEKOMTSEVA et al. (2017) com comprimidos de *R. rosea*. Não foi observada qualquer toxicidade aguda ou crônica, nas condições experimentais usadas. Entretanto, é importante considerar a possibilidade de interação com medicamentos, uma vez que, nos testes em coelhos houve alteração da farmacocinética de losartana quando administrada concomitantemente (SPANAKIS et al., 2013).

XU e colaboradores (2013) constataram em estudo *in vitro*, que os constituintes rodiosina e rodionina presentes na espécie inibiram competitivamente o citocromo P450, o que pode levar a interações de *R. rosea* com fármacos metabolizados por estas enzimas.

#### 4.5 Controle de qualidade de produtos contendo *Rhodiola rosea*

As etapas principais do controle de qualidade de drogas vegetais empregadas *in natura* ou na elaboração de fitoterápicos é a comprovação da identidade botânica da espécie vegetal, a verificação da pureza e as análises qualitativas e quantitativas de seus constituintes. Tais análises garantem a segurança do consumidor e a confiabilidade do fornecedor ou empresa produtora do fitoterápico.

No caso de *R. rosea*, BOOKER et al. (2016) alertaram sobre a inexistência de um programa robusto de controle de qualidade dando margem à identificação inadequada da espécie levando ao risco de adulterações ou erros de identificação (BOOKER et al., 2016).

*R. rosea* é uma das diversas espécies do gênero *Rhodiola* e, por ser originada de cultivo manual, corre o risco de extinção o que lhe confere alto valor agregado (TAO; CHEN, 2018). Desta forma, é de extrema importância que seja feita a caracterização de seus constituintes químicos e avaliada a intercambialidade com as outras espécies do gênero para garantir que não ocorram adulterações (TAO et al., 2019).

Em pesquisa de BOOKER e colaboradores (2015), foi avaliada a qualidade de produtos medicinais e suplementos registrados e não registrados contendo *R. rosea*. Os resultados foram alarmantes, pois constataram que os produtos não registrados

apresentaram os principais marcadores (rosavina, salidrósidos), em concentração inferior à requerida ou, até mesmo, não os continham.

Face à complexidade da composição química de *R. rosea* e das demais espécies do gênero, a análise química requer o emprego de número razoável de marcadores que representem de forma fidedigna sua composição. Entretanto a busca pelos marcadores adequados requer cuidado, como no caso dos salidrósidos e do tirosol, uma vez que apresentam grande variação de teor na planta (TAO et al., 2019)

Desta forma, pesquisas tem sido realizadas para o planejamento de métodos cada vez mais sofisticados e sensíveis na análise de *R. rosea* e outras espécies do gênero, para obter análises de forma adequada e ágil. Os métodos usados na análise química da espécie com finalidade de controle de qualidade, foram: Cromatografia líquida de alto desempenho (CLAE), Ressonância Magnética de Hidrogênio (RMN H), entre outros, bem como as mais diferentes combinações de metodologias, sob a forma de técnicas hifenadas.

Neste contexto, BOOKER e colaboradores (2016) analisaram quatro espécies de *Rhodiola*, a partir de metabólitos marcadores, por meio de CLAE/ RMN-baseado no perfil de metabólico (do inglês: "HPLC/NMR-based metabolic fingerprinting") tendo conseguido diferenciar *R. rosea* das outras três espécies do gênero.

Em estudo anterior, BOOKER e colaboradores (2015) usaram a RMN acoplada à CLAE com Espectrometria de Massas (EM), tendo obtido a detecção simultânea de rosavina e do salidrósido, os marcadores de *R. rosea*, que se encontram em menor teor nas outras espécies.

Na identificação da espécie, XIN e colaboradores (2015) empregaram a técnica "DNA *barcoding*" ("código de barras de DNA"), como ferramenta funcional e confiável para identificação das espécies de *Rhodiola*.

DIMPFEL e colaboradores (2018) identificaram *R. rosea* empregando a Cromatografia em camada delgada acoplada à Cromatografia líquida de ultradesempenho (em inglês: "*Thin layer chromatography* " (TLC/ UPLC)/ *Ultrapformance liquid chromatography*), tendo obtido grande exatidão.

As análises realizadas atualmente carecem de marcadores, sendo utilizados principalmente, os salidrósidos e o tirosol, entretanto apresentam conteúdo variável entre as espécies (TAO et al., 2019). As metodologias usuais para análise de *R. rosea*, baseiam-se em seu teor de rosavina, rosina e rosarina (THU et al., 2016).

#### 4.6 Aspectos regulatórios de *Rhodiola rosea*

Segundo a RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, a ANVISA enquadra a espécie *R. rosea* no registro simplificado de produto tradicional fitoterápico (PTF), considerando que possui histórico de uso pela população comprovado como seguro e efetivo por um longo período na literatura-científica, além de também estar presente nas monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia (Community herbal monographs with traditional use) elaboradas pelo HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) do EMA (BRASIL, 2014).

No Brasil, atualmente há um único produto registrado e válido contendo *R. rosea* com registro na ANVISA, datado de 02 de julho de 2007, sob o nome comercial “Fisioton”, estando enquadrado na classe de “neuropsicoestimulantes fitoterápicos simples” e a venda é admitida sob prescrição médica. A empresa detentora do registro é a Aché Laboratórios Farmacêuticos (ANVISA, 2019).

Na Europa, *R. rosea* tem seu uso recomendado para o alívio dos sintomas do estresse, como fadiga e fraqueza, sendo seus produtos registrados, com embasamento científico sustentado pelo “uso tradicional”, tendo a evidência de uso seguro de no mínimo 30 anos, tendo em vista a ausência de estudos clínicos (EMA, 2012).

Curiosamente, nos Estados Unidos a *R. rosea* não possui registro, na agência FDA e além disto, consta na sua base de dados de plantas tóxicas, a “FDA Poisonous Plant Database” (FDA, 2008).

### 5 DISCUSSÃO

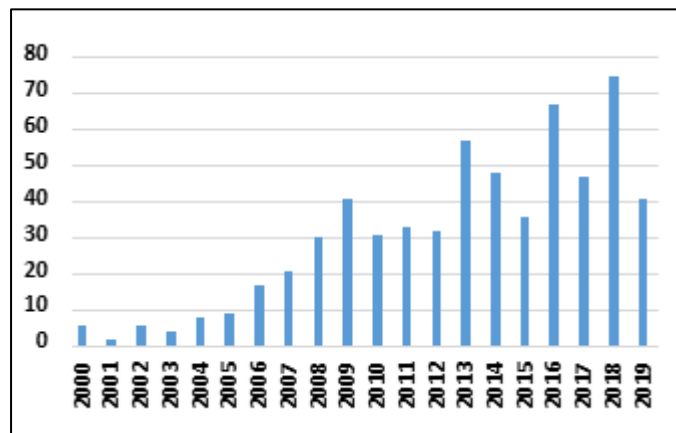
A literatura consultada revelou que as pesquisas sobre *R. rosea* iniciaram-se, na década de 60, principalmente na Rússia, sendo muito encontrada na Sibéria.

Com o auxílio das ferramentas disponibilizadas junto ao banco de dados do *Pubmed*<sup>®</sup>, foi possível analisar a evolução das pesquisas quanto aos temas abordados nos artigos publicados desde os primórdios de seu estudo. Assim, verificou-se que na década de 70, predominaram estudos para analisar a composição de extratos da espécie.

Na década de 80, prevaleceram pesquisas de sua ação sobre a memória e o aprendizado, além da antitumoral. Na década seguinte, foi dada ênfase aos estudos químicos e à atividade cardioprotetora e seus possíveis mecanismos.

Entre os anos 2000 e 2010, foram investigados os compostos ativos tidos como responsáveis pelas atividades farmacológicas de *R. rosea*, com foco no uso para a suplementação relacionada ao desempenho físico, à atividade anti-oxidante, ao efeito anti-inflamatório, antifadiga e anti-envelhecimento.

Em geral, houve aumento do número de publicações a partir do ano 2000, podendo ser atribuído aos grupos asiáticos empenhados em caracterizar novos compostos de espécies pertencentes ao gênero *Rhodiola* (BOOKER, et al. 2016). Na **Figura 5**, representou-se a freqüência anual de publicações relacionadas a espécie *Rhodiola rosea* desde o ano 2000, verificando-se em geral o aumento do número, com picos, nos anos 2009 (41), 2013 (57), 2016 (67) e 2018 (74). Em 2019, o número foi inferior ao ano anterior, porém deve-se considerar que o ano ainda não terminou.



**Figura 5** - Freqüência anual de publicações sobre *Rhodiola rosea*, desde o ano 2000, segundo a base *Science Direct*<sup>®</sup>

Para a elaboração do gráfico anterior (**Figura 5**), foi utilizada a base de dados *Science Direct*<sup>®</sup>, dispondo de ferramenta que permite a análise do número de publicações por ano.

Ainda, analisando o perfil das publicações acerca da espécie, verificou-se que a pesquisa pelo nome da mesma no *ScienceDirect*<sup>®</sup>, retornou cerca de 643 resultados, dos quais 313 são artigos de pesquisa e 101 são artigos de revisão.

A busca, na mesma base de dados, utilizando a palavra "*Rhodiola*" resultou em quase o dobro de publicações (1093), sendo a maioria de artigos de pesquisa (581) e os demais, artigos de revisão (141). Tal padrão manteve-se, ao longo dos anos para os artigos de pesquisa e de revisão, podendo-se inferir que as outras

espécies tem sido igualmente foco de interesse das pesquisas.

Além disto, o volume de dados sobre a espécie *R. rosea* e o seu gênero nos mais diferentes aspectos do conhecimento, pode ser considerado razoável, tendo em vista a quantidade de artigos de revisão. Entretanto, para os aspectos abordados no presente trabalho teve-se dificuldade de encontrar artigos. A escassez de dados encontrados evidencia constituir campo aberto para a continuidade dos estudos, devendo ser ampliados de forma a responder às questões que permanecem em aberto.

Estranhamente, a pesquisa combinada das palavras “*Rhodiola*” e “fadiga” resultou em 319 publicações, representando cerca de um terço dos resultados encontrados para o gênero. Pode-se inferir, portanto, que outras espécies do gênero foram abordadas quanto ao mesmo assunto e de forma mais abrangente, possivelmente, não estando relacionadas diretamente à prática de atividade física.

Os estudos clínicos referentes o uso de *R. rosea*, mostraram boa tolerabilidade em indivíduos saudáveis, evidenciando a segurança de uso, entretanto as alterações farmacocinéticas quando administrada concomitantemente, com losartana e a sua ação inibitória sobre o citocromo P-450, verificadas em modelos *in vivo* e *in vitro*, levam a recomendar cuidado ao ser utilizada em associação com outros medicamentos.

Apesar de a literatura científica ter mostrado que a espécie tem sido usada ao longo dos tempos e geralmente com finalidades relacionadas àquelas estudadas no presente trabalho como, por exemplo, para melhorar a disposição e o desempenho físicos, constatou-se que os estudos clínicos são insuficientes, com dados ainda incipientes, tendo em vista a discordância de resultados observados entre os estudos.

A utilização de *R. rosea* para melhorar o desempenho na atividade física mostrou resultados controversos, e nem sempre mostraram a vantagem de sua utilização. Os estudos buscaram mensurar a fadiga através de protocolos com base na qualidade de vida e relação energia/fadiga, que podem ter interpretação subjetiva. Outro ponto discutível é a inviabilidade da comparação dos estudos, pois as posologias utilizadas foram bastante discrepantes.

De forma geral, o uso de *R. rosea* na atividade física não resultou em melhora.

A revisão bibliográfica realizada por YAVUZ e OZKUM (2014), avaliou *R. rosea* na melhora do desempenho físico e, também, obteve resultados controversos, entretanto, na maior parte das vezes, o seu consumo não mostrou efeito na atividade física.

Em outra revisão elaborada por WILLIAMS (2006), que reuniu estudos clínicos avaliando a atividade de *R. rosea* na prática de atividade física, não foi constatada melhora da capacidade física.

Outros quatro ensaios clínicos avaliando *R. rosea*, como suplemento único, não encontraram dados suficientes para confirmação de sua eficácia na melhora da fadiga física. O delineamento deles foi o seguinte: um ensaio duplo cego controlado randomizado, um não controlado multicêntrico aberto, um cego randomizado controlado e um estudo clínico duplo cego controlado, com grupo paralelo randomizado.

Na revisão bibliográfica realizada por SELLAMI e colaboradores (2018), os autores obtiveram reduzido número de estudos clínicos em humanos, além de terem encontrado resultados controversos e concluído que as pesquisas não mostraram evidências suficientes, tornando necessária a sua continuidade em busca de dados mais conclusivos.

Entre os quatro ensaios clínicos que avaliaram a fadiga, apenas dois indicaram que *R. rosea* pode reduzir a fadiga física, entretanto, o primeiro consistiu em estudo clínico exploratório (estudo clínico não-controlado, multicêntrico aberto) (LEKOMTSEVA et al., 2017), não sendo plausível a formulação de hipóteses a partir dele. O segundo, no entanto, consistiu de estudo clínico cego randomizado controlado sobre a suplementação com *R. rosea* e indicou melhora no desempenho físico (BALLMANN et al., 2018). Entretanto, a amostragem foi reduzida, foram administradas doses agudas e não foram usados protocolos validados para avaliar a melhora do desempenho físico, tornando difícil saber da validade dos dados obtidos. O outro estudo clínico duplo cego randomizado (JÓWKO et al., 2016), constatou melhora nos testes psicomotores sem ter havido resultado na capacidade física. Os protocolos utilizados na avaliação psicomotora e da ação anti fadiga foram mais bem estabelecidos neste estudo, embora a avaliação da fadiga por meio de questionários possa ter uma interpretação subjetiva.

É interessante destacar, que um dos estudos (PUNJA et al., 2014) consistiu de ensaio duplo cego controlado com grupo paralelo randomizado não tendo

comprovado a ação de *R. rosea*, encontrando até resultados piores para fadiga, com o uso de *R. rosea* quando comparada ao placebo. Entretanto, a revisão realizada por NOREEN et al. (2013) confirmou que, a ingestão de *R. rosea* reduziu a frequência cardíaca durante o exercício e sugeriu melhora do desempenho em decorrência da redução de percepção da fadiga.

Em dois estudos *in vivo* também foi avaliada a atividade antifadiga, tendo havido melhora na capacidade física de ratos expostos a exercícios extenuantes, com a administração de *R. rosea*. Outro estudo, igualmente, *in vivo* sugeriu a capacidade antinoceptiva de *R. rosea* em ratos, diminuindo sua percepção de dor por meio da analgesia. Corroborando com estes resultados, a revisão bibliográfica de YAVUZ e OZKUM (2014) mostrou que ratos tratados com *R. rosea* tiveram o aumento do tempo para exaustão aumentado, tendo corroborado com os resultados anteriores.

Estudos *in vitro* avaliando a atividade antioxidante da espécie foram controversos. O método para mensuração da atividade antioxidante pode ter sido o fator limitante, assim como aqueles utilizados para causar o dano oxidativo (SCHRINER et al., 2009).

Em outra pesquisa realizada *in vitro*, que avaliou a atividade cardioprotetora, somente o composto salidrósido isolado de *R. rosea* confirmou ter efeito (CAO et al., 2019).

No Brasil, o uso da espécie está regulamentado. No entanto, há, somente, um produto com registro válido na ANVISA, contendo a espécie *R. rosea* como droga vegetal. A venda deve ser feita sob prescrição médica, sem retenção de receita. O produto denominado “Fisioton”, pode ser encontrado sob apresentação de trinta comprimidos de 400 mg cada, em valores que variam, podendo chegar a até, oitenta reais.

A existência de um único fitoterápico registrado na ANVISA, contendo *R. rosea*, dá margem às farmácias de manipulação realizarem o preparo e comercialização de produtos officinais, desde que inscritos no Formulário Nacional ou nos compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA.

Espera-se que os critérios estabelecidos pela Agência sejam obedecidos, igualmente, no preparo de *R. rosea*, de forma a garantir a qualidade das preparações manipuladas em Farmácias. Estes se encontram, na RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007), dispendo das Boas Práticas de Manipulação de Preparações

Magistrais e Oficiais para Uso Humano. Entretanto, a fiscalização pela Agência não consegue garantir cem por cento das vezes que não haja desvios a impactar na qualidade do produto como, por exemplo o armazenamento inadequado da droga vegetal, entre outros.

De forma geral, a literatura mostrou escassez de estudos científicos sobre *R. rosea*. Naqueles encontrados, não foi empregada qualquer padronização de metodologia, para a avaliação da atividade antifadiga e física, tornando difícil a comparação entre eles. Além disto, também as posologias foram muito discrepantes entre os estudos encontrados.

Verificou-se ainda, que os estudos não abrangeram todas as questões, sendo necessária a complementação das pesquisas, bem como o uso de protocolos mais robustos e de amostragens maiores.

Em relação à segurança da administração de *R. rosea*, os estudos clínicos realizados até o momento mostraram ser segura, com baixo índice de ocorrência de efeitos adversos quando empregada por indivíduos saudáveis. Entretanto, considerando a constatação, das pesquisas *in vivo* e *in vitro*, que sugeriram a alteração farmacocinética e inibição do citocromo P-450, no uso de *R. rosea* em associação com medicamentos, caberia incluí-la sob a forma de observação na bula do fitoterápico, como possível alerta a ser mais bem investigado pelas pesquisas futuras.

Não há dados clínicos que permitam assegurar a segurança de utilização desse medicamento durante a gravidez e a lactação, não sendo portanto recomendado seu uso nessas situações.

Para pessoas das diferentes faixas etárias, como a infantil e a idosa, igualmente, não foi encontrado qualquer relato de estudo específico, sendo importante voltar-se a atenção em investigações futuras.

Outro ponto a ser considerado é que, embora alguns estudos clínicos tenham buscado avaliar se há a melhora da capacidade física, com o uso de *R. rosea*, por terem sido realizados somente em indivíduos saudáveis, não estabeleceram qualquer relação do emprego da espécie com a condição física.

Sendo assim, os estudos científicos disponíveis, até o presente, mostraram que *R. rosea* pode ser empregada de forma segura por indivíduos saudáveis na prática esportiva ou na atividade física, em geral. Porém, até o presente, não se dispõe de dados clínicos conclusivos acerca de sua eficácia, requerendo a

continuidade e o aprofundamento das pesquisas.

## 6 CONCLUSÕES

Apesar de a espécie *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) ter seu uso tradicional consagrado na medicina tradicional de outros países e de ter tido seu emprego regulamentada no Brasil, os dados científicos disponíveis sobre sua eficácia, como suplemento usado na atividade física, com a finalidade de aumentar o desempenho, mostram que as pesquisas ainda são insuficientes para apresentar resultados conclusivos. Até o momento, os dados dos ensaios clínicos foram contraditórios, requerendo estudos mais aprofundados, controlados, randomizados e rigorosos e validados. Somente assim, será possível estabelecer as bases para o uso da suplementação de *Rhodiola rosea*, na atividade física, de forma adequada e segura.

Com base em alguns estudos científicos *in vitro* e *in vivo*, que comprovaram a interação de *Rhodiola rosea* com losartana, bem como a interferência de seus constituintes isolados com o citocromo P450, seria recomendável a inclusão de mensagem informativa, na bula dos medicamentos e/ou dos fitoterápicos que a contem. Desta forma, os usuários tomariam conhecimento dos riscos potenciais de sua ingestão concomitante ao fármaco mencionado e a outros metabolizados pelo mesmo sistema enzimático, ao menos, enquanto não for mais bem investigado seu uso em seres humanos.

## 7 BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas medicamentos.** ANVISA, 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351454447200640/?nomeProduto=fisioton>. Acesso em: 1 março 2019

BALLMANN, C.G.; MAZE, S.B.; WELLS, A.C.; MARSHAL, M.M.; ROGERS, R.R. Effects of short-term *Rhodiola rosea* (golden root extract) supplementation on anaerobic exercise performance. **Journal of Sports Sciences**. p.1-6, 2018.

BARBOSA, G. A; BENINCÁ, S. C; MENDES, C. M; MAZUR, C. E. A intervenção e acompanhamento nutricional fazem a diferença? Associação entre praticantes de atividade física. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. v. 9, n. 54, p. 525- 533, 2015.

BOOKER, A.; JALIL, B.; FROMMENWILER, D.; REICH, E.; ZHAI, L.; KULIC, Z.;

HEINRICH, M. The authenticity and quality of *Rhodiola rosea* products. **Phytomedicine**. v. 23, n. 7, p. 154-162, 2015.

BOOKER, A.; ZHAI, L.; GKOUVA, C.; LI, S.; HEINRICH, M. From Traditional Resource to Global Commodities: - A Comparison of *Rhodiola* Species Using NMR Spectroscopy - Metabolomics and HPTLC. **Frontiers in Pharmacology**. v. 7, n. 254, 2016.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiniais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília - DF, 9 out.2014. Seção 1, p 29-58.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília - DF, 14 mai. 2014. Seção 1, p 52-58.

BROWN, R. P.; GERBARG, P. L.; RAMAZANOV, Z. *Rhodiola rosea*: a phytomedicinal overview. **The Journal of the American Botanical Council**. n. 56, p. 40-52, 2002.

CAO, X.; JIANG, Z.; DONG, L.; ZHENG, Y.; LI, Y. Effects of modulation of ion channel currents by salidroside in H9C2 myocardial cells in hypoxia and reoxygenation. **Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2019, p. 1-9, 2019.

CHINA. Flora of China. ***Rhodiola rosea* L.** v. 8, p. 258-261, 2001. Disponível em: [http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora\\_id=2&taxon\\_id=200009865](http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200009865). Acesso em: 20 abril 2019

COMMITTEE on Herbal Medicinal Products. **Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizome et radix**. European Medicines Agency. EMA, 2012. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rhodiola-rosea\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rhodiola-rosea_en.pdf). Acesso em: 24 fevereiro 2019.

DIMPFEL, W.; SCHOMBERT, L.; PANOSSIAN, A. G. Assessing the quality and potential efficacy of commercial extracts of *Rhodiola rosea* L. by analyzing the salidroside and rosavin content and the electrophysiological activity in hippocampal long-term potentiation, a synaptic model of memory. **Frontiers in Pharmacology**. v. 9, n. 425, 2018.

DONCHEVA, N.D.; MIHAYLOVA, A. S.; GETOVA, D.P. Antinoceptive and anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L. extract in rats. **Folia Medica**. v. 55, iss. 3-4, p. 70-75, 2013.

EUROPEAN Comission. **Herbal medicinal products**. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines\\_pt](https://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines_pt). EMA, 2012 Acesso em: 10 abril 2019.

EVSTATIEVA, L.; TODOROVA, M.; ANTONOVA, D.; STANEVA, J. Chemical composition of the essential oils of *Rhodiola rosea* L. of three different origins. **Pharmacognosy Magazine**. v. 6, n. 24, p. 256-258, 2010.

UNITED STATES OF AMERICA. Food and Drug Administration. **FDA Poisonous Plant Database**. FDA, 2008. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/plantox/detail.cfm?id=11717>. Acesso em: 20 abril 2019.

UNITED STATES OF AMERICA. Food and Drug Administration. **Dietary Supplement Products & Ingredients**. FDA, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/ProductsIngredients/default.htm>. Acesso em: 20 abril 2019.

GLOBAL Biodiversity Information Facility. ***Rhodiola rosea* L. overview**. GBIF Secretariat, 2017. Disponível em: <https://www.gbif.org/occurrence/1890033518>. Acesso em: 19 abril 2019.

GLOBAL Biodiversity Information Facility. ***Rhodiola rosea* L. overview**. GBIF Secretariat, 2017. Disponível em: <https://www.gbif.org/species/2985688>. Acesso em: 19 abril 2019.

GLOBAL Biodiversity Information Facility. ***Rhodiola rosea* L. metrics**. GBIF Secretariat, 2017. Disponível em: <https://www.gbif.org/species/2985688/metrics>. Acesso em: 19 abril 2019.

HUANG, SC.; LEE, FT.; KUO, TY.; YANG, JH.; CHIEN, CT. Attenuation of Long-Term *Rhodiola rosea* supplementation on exhaustive swimming-evoked oxidative stress in the rat. **Chinese Journal of Physiology**. v.52, p. 316-324, 2009.

ISHAQUE, S.; SHAMSEER, L.; BUKUTU, C.; VOHRA, S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 12, n. 70, p. 1-9, 2012.

JÓWKO, E.; SADOWSKI, J.; DLUGOLECKA, B; GIERCZUK, D; OPASZOWSKI, B.; CIESLINSKI, I. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men. **Journal of Sport Health Science**. v.7, p. 473-480, 2016.

KHANNA, K.; MISHRA, K.P.; GANJU, L.; SINGH, S. B.; Golden root: A wholesome treat of immunity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 87, p. 496-502, 2017.

LEE, FT.; KUO, T.Y.; LIOU, SY.; CHIEN, CT. Chronic *Rhodiola rosea* extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance. **The American Journal of Chinese Medicine**. v.37, p. 557-572, 2009.

LEKOMTSEVA, Y.; ZHUKOVA, I.; WACKER, A. *Rhodiola rosea* in subjects with Prolonged or Chronic Fatigue Symptoms: Results of an Open-Label Clinical Trial. **Complementary Medicine Research**. v.24, p. 46-52, 2017.

MILANI, V. C.; TEIXEIRA, E. L.; MARQUEZ, T. B. Fatores associados ao consumo de suplementos nutricionais em frequentadores de academias de ginástica da cidade de Nova Odessa. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. v. 8. n. 46. p. 264-278, 2014.

MIRMAZLOUM, I.; LADANYI, M.; GYORGY, Z. Changes in the content of the glycosides, aglycons and their possible precursors of *Rhodiola rosea* during the vegetation period. **Natural Product Communications**. v. 10, n. 8, p. 1413-1416, 2015.

MOYA, R. N.; SERAPHIM, R. V.; CALVANO, J. C.; ALONSO, D. O. Utilização de suplementos alimentares por adultos jovens, praticantes de musculação. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 7. n.19, p. 15-23, 2009.

NOREEN, E. E.; BUCKLEY, J. G.; LEWIS, S. L.; BRANDAUER, J.; STUEMPFLE, K. J. The effects of an acute dose of *Rhodiola rosea* on endurance exercise performance. **Journal of Strength and Conditioning Research**. v. 27, n.3, p. 839–847, 2013.

PACHECO, B. M.; REIS FILHO, A. D.; SANTINI, E. Impacto da prática regular de exercício físico sobre o aspecto alimentar. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. v. 6, n. 35, p. 376- 380, 2012.

PANOSSIAN, A.; WIKMAN, G.; SARRIS, J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. **Phytomedicine**. v. 17, n. 7, p. 481-493, 2010.

PETROVSKA, B.B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**. v. 6, n.11, p.1, 2012.

POWERS, S.K.; NELSON, W. B.; HUDSON, M. B. Exercise-induced oxidative stress in humans: Cause and consequences. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 51, n.5, p. 942-950, 2011.

PUNJA, S.;SHAMSEER, L.;OLSON K.; VOHRA, S. *Rhodiola Rosea* for mental and physical fatigue in nursing students: A randomized controlled trial. **PLOS/ONE**. v. 9, p. 1-8, 2014.

ROSS, S. M.; A proprietary root Extract of *Rhodiola rosea* is found to be effective in the treatment of stress-related fatigue. **Herbals and Nutritional Supplements**. v. 28, n. 2, p. 149-154, 2014.

SCHRINER, S.E.; AVANESIAN, A.; LIU, Y.; LUESCH, H.; JAFARI, M. Protection of human cultured cells against oxidative stress by *Rhodiola rosea* without activation of antioxidant defenses. **Free radical Biology & Medicine**. v. 47, p. 577-584, 2009.

SELLAMI M.; SLIMENI O.; POKRYWKA A.; KUVACIC G.; HAYES L.D.; MILIC M.; PADULO J. Herbal medicine for sports: A review. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. v. 15, n. 14, p.1, 2018.

SHIKOV, A. N.; POZHARITSKAYA, O.N.; MAKAROV, V. G.; WAGNER, H.; VERPOORTE, R.; HEINRICH, M. Medicinal plants of the Russian pharmacopeia; their history and applications. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 154, n. 3, p. 481-536, 2014.

SIST, P.; TRAMER, F.; LORENZON, P.; URBANI, R.; VRHOVSEK, U.; BERNAREGGI, A; SCIANCALEPORE, M. *Rhodiola rosea*, a protective antioxidant for intense physical exercise: An *in vitro* study. **Journal of Functional Foods**. v. 48. p. 27-36, 2018.

SPANAKIS, M.; VIZIRIANAKIS, I.S.; BATZIAS, G.; NIOPAS, I. Pharmacokinetic interaction between losartan and *Rhodiola rosea* in rabbits. **Pharmacology**. v. 91, p. 112-116, 2013.

TAO, H; WU, X.; CAO J.; PENG, Y.; WANG, A.; PEI, J.; XIAO, J.; WANG, S.; WANG, Y. *Rhodiola* species: A comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study. **Medicinal Research Reviews**. v. 2019, p. 1-72, 2019.

THU, O. K.; NILSEN, O. G.; HELLMUM, B. *In vitro* inhibition of cytochrome P-450 activities and quantification of constituents in a selection of commercial *Rhodiola rosea* products. **Pharmaceutical Biology**. v. 54, p. 3249-3256, 2016.

WILLIAMS, M. Dietary supplements and sports performance: Herbals. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. v. 3, p. 1-6, 2006.

XIN, T.; LI, X.; YAO,H.; LIN, Y; MA, X.; CHENG, R.; SONG, J.; NI,L.; FAN, C.; CHEN, S. Survey of commercial *Rhodiola* products revealed species diversity and potential safety issues. **Scientific Reports**. v. 5, p. 1-5, 2015.

XU, J.; LI, Y. Effects of salidroside on exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats. **Molecular Medicines Reports**. v. 6, p. 1195-1198, 2012.

XU, W.; ZHANG, T.; WANG,Z.; LIU, T.; LIU, Y.; CAO, Z.; SUI, Z. Two potent cytochrome P450 2D6 inhibitors found in *Rhodiola rosea*. **Pharmazie**. v. 68, p. 974-976, 2013.

XU, X.; LI, P.; ZHANG, P.; CHU, M.; LIU, H.; CHEN, X.; GE, Q. Differential effects of *Rhodiola rosea* on regulatory T cell differentiation and interferon- $\gamma$  production *in vitro* and *in vivo*. **Molecular Medicine Reports**. v. 14, p. 529-536, 2016

YAVUZ, H. U.; OZKUM, D.; Herbs potentially enhancing sports performance. **Current Topics in Nutraceutical Research**. v. 12, p. 25-34, 2014.

ZHANG, J.; LIU, A.; HOU, R.; ZHANG, J.; JIA, X.; JIANG, W.; CHEN, J.; Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: A HIF-1 $\alpha$ - activated and VEGF-mediated pathway. **European Journal of Pharmacology**. v. 607, iss. 1-3, p. 6-14, 2009.

ZHUANG, W.; CHEN, F.; LIN, X.; YUE, L.; DANG, X.; LUO, Y. Rosenroot (*Rhodiola*): Potential applications in aging-related diseases. **Aging and Diseases**. v. 10, n. 1, p. 134-146, 2019.

São Paulo, 24 de abril de 2019.

24/04/19 Lucas Martins Doretto

---

Data e assinatura do aluno

24/04/19 Dominique CH Fischer

---

Data e assinatura da orientadora