



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**Efeitos do pré-tratamento com *Panax*
Quinquefolium (ginseng americano) sobre o
tremor induzido pela oxotremorina em ratos**

MABEL CARNEIRO FRAGA

RIO DE JANEIRO

2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**Efeitos do pré-tratamento com *Panax
Quinquefolium* (ginseng americano) sobre o
tremor induzido pela oxotremorina em ratos**

MABEL CARNEIRO FRAGA

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e
Experimental da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
para obtenção do grau de Mestre em Ciências

FICHA CATALOGRÁFICA

Fraga, Mabel Carneiro

Efeitos do pré-tratamento com *Panax Quinquifolium* (ginseng americano) sobre o tremor induzido pela oxotremorina em ratos. – 2004. xvi, 77p.

Orientador: Ricardo Santos.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Ginseng. 2. Parkinson 3. Tremor. 4. Oxotremorina. I. Santos, Ricardo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA CLÍNICA E
EXPERIMENTAL

**Efeitos do pré-tratamento com *Panax*
Quinquefolium (ginseng americano) sobre o
tremor induzido pela oxotremorina em ratos**

Mabel Carneiro Fraga

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Santos

Avaliada em 10 de novembro de 2004 pela banca examinadora:

Prof. Dr. Cláudio Carneiro Filgueiras: _____

Prof. Dr. Mário Bernardo Filho: _____

Prof. Dr. Paulo Santos Rodrigues: _____

RIO DE JANEIRO

2004

Este trabalho foi realizado no Departamento de Psicobiologia e Farmacologia do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro sob orientação Prof. Dr. Ricardo Santos com apoio financeiro concedido pela CAPES, CNPq e UERJ.

Aos meus queridos pais, Ivalcene e Gilberto, pelo amor, confiança,
estímulo e apoio constante.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Ricardo Santos por ter me recebido em seu laboratório, pela sua orientação e dedicação na realização deste trabalho.

À Coordenação de Pós-Graduação, na pessoa do Prof. Dr. Egberto Moura pelos estímulos na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio Filgueiras pela correção deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos, pessoas tão queridas... tão distantes geograficamente... porém, tão próximos emocionalmente, que sempre me ajudaram nos momentos difíceis destes últimos anos... vocês são presentes de Deus para mim... AMO VOCÊS!!!!

À minha vovó, tia “Randy” e demais familiares pelo carinho e incentivo...

Ao meu querido Carlos Frederico por estar sempre presente me dando amor, incentivo, compreensão e força durante a realização deste trabalho...

Ao amigo Adenilson Fonseca pela amizade, ajuda e estímulo nos momentos difíceis destes anos.

Às famílias Fonseca e Calábria importantes para a realização do meu mestrado.

Às amigas Márcia, Simone, Júlia, Gabrielle, Hellen, Danielle e Michele pela amizade, paciência e incentivo nesta fase de conclusão.

ÍNDICE

	Página
Lista de tabelas	xi
Lista de figuras	xii
Lista de abreviaturas	xiii
Resumo	xiv
Abstract	xvi
1- Introdução	1
O uso medicinal do ginseng	2
Principais espécies de ginseng e plantas similares	3
Teoria adaptógena ou resistógena e efeitos atribuídos ao ginseng	5
Composição química	9
O <i>Panax quinquefolium</i>	11
Aspectos farmacológicos do ginseng	12
Subsídios farmacológicos à teoria adaptógena	12
Hipóteses de sítios de ação	13
Efeitos no Sistema Nervoso Central	15
Ginseng e sistemas de neurotransmissores	17
Métodos de avaliação do tremor	20
Modelo de tremor experimental induzido pela oxotremorina	21
2- Objetivo	25
3- Materiais e métodos	27
Animais	28
Drogas	28
Indução de tremor em animais tratados com ginseng americano	28
Tratamento agudo com diversas doses de ginseng americano	28
Tratamento subcrônico com diferentes doses de ginseng americano	29
Tratamento crônico com diferentes doses de ginseng americano	29
Registro e análise	29
Registro do tremor induzido por drogas	32

Análise Estatística	32
4- Resultados	33
Influência do pré-tratamento agudo com ginseng americano sobre o tremor induzido pela OXO	34
Influência do pré-tratamento agudo com ginseng americano sobre a cinética do tremor induzido pela OXO	35
Influência do pré-tratamento subcrônico com ginseng americano sobre o tremor induzido pela OXO	37
Influência do pré-tratamento subcrônico com ginseng americano sobre a cinética do tremor induzido pela OXO	38
Influência do pré-tratamento crônico com ginseng americano sobre o tremor induzido pela OXO	39
Influência do pré-tratamento crônico com ginseng americano sobre a cinética do tremor induzido pela OXO	41
Avaliação do peso dos ratos tratados cronicamente com ginseng americano	42
5- Discussão	44
6- Conclusões	52
7- Referências bibliográficas	54

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Principais espécies de ginseng e similares e sua distribuição geográfica	4
Tabela 2	Efeitos atribuídos ao ginseng	7
Tabela 3	Principais neurotransmissores envolvidos na ação do ginseng	18
Tabela 4	Influência do pré-tratamento agudo com ginseng americano sobre a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO	36
Tabela 5	Influência do pré-tratamento agudo com ginseng sobre a cinética da frequência do tremor induzido pela OXO	36
Tabela 6	Influência do pré-tratamento subcrônico com ginseng americano sobre a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO	39
Tabela 7	Influência do pré-tratamento subcrônico com ginseng sobre a cinética da frequência do tremor induzido pela OXO	39
Tabela 8	Influência do pré-tratamento crônico com ginseng americano sobre a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO	42
Tabela 9	Influência do pré-tratamento crônico com ginseng sobre a cinética da frequência do tremor induzido pela OXO	42

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Representação da planta do <i>Panax ginseng</i>	3
Figura 2	Estrutura básica dos ginsenosídeos	10
Figura 3	Fórmulas estruturais de 6 ginsenosídeos identificados no ginseng americano	11
Figura 4	Possível mecanismo de ação adaptógena do ginseng	13
Figura 5	Ilustração dos possíveis sítios de ação dos ginsenosídeos na membrana plasmática e membrana nuclear	14
Figura 6	Fórmula estrutural da oxotremorina	22
Figura 7	Sensor sobre o qual são colocados os animais	30
Figura 8	Diagrama em blocos do sistema de registro de tremor	31
Figura 9	Exemplo de espectro gerado pelo programa TREMOR	32
Figura 10	Gráfico da amplitude do tremor induzido pela OXO no pré-tratamento agudo com ginseng	34
Figura 11	Gráfico da frequência do tremor induzido pela OXO no pré-tratamento agudo com ginseng	35
Figura 12	Gráfico da amplitude do tremor induzido pela OXO no pré-tratamento subcrônico com ginseng	37
Figura 13	Gráfico da frequência do tremor induzido pela OXO no pré-tratamento subcrônico com ginseng	38
Figura 14	Gráfico da amplitude do tremor induzido pela OXO no pré-tratamento crônico com ginseng	40
Figura 15	Gráfico da frequência do tremor induzido pela OXO no pré-tratamento crônico com ginseng	41
Figura 16	Gráfico de peso dos ratos Wistar tratados cronicamente com ginseng	43

LISTA DE ABREVIATURAS

PD	Doença de Parkinson
DA	Dopamina
Ach	Acetilcolina
5-HT	Serotonina
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
ACTH	Adrenocorticotropina
i.p.	Intraperitoneal
AMPC	Adenosina 3', 5' monofosfato cíclico
MNDA	Ácido <i>N</i> -metil-D-aspartato
NIH3T3	Células de fibroblasto
MPTP	1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetraidropiridina
MPP ⁺	Metabólito ativo do MPTP
NE	Noradrenalina
5-HT	Serotonina
NGF	Fator de crescimento nervoso
NTS	Núcleo do trato solitário
GTS	Extrato total do ginseng composto pelos ginsenosídeos: Rb ₁ , Rb ₂ , Rc, Rd, Re, Rf, Rg ₁ , Rg ₂ , R ₀ , Rg ₃ , Ra
CPP	Posicionamento preferencial condicionado
TH	Tirosina -hidroxilase
VTA	Área tegumental ventral
MDA	Malondialdeído
nAChRs	Receptores nicotínicos
mAChRs	Receptores muscarínicos
<i>I</i> _{Ach}	Pico de influxo corrente provocado pela acetilcolina
OXO	Oxotremorina
EEG	Eletroencefalograma
[3H]InsPs	Fosfato de inositol
MAO	Monoamina oxidase
CYP	Citocromo P450
NO	Óxido nítrico

RESUMO

O ginseng é um dos fitoterápicos mais utilizados em todo o mundo, sua raiz tem sido usada por mais de 2000 anos para desenvolver memória e aprendizagem, tratar depressão, fadiga, diabete e prevenir os efeitos debilitantes da idade. Atribui-se ao ginseng efeito antioxidante e neuroprotetor, o que sugere que sua utilização possa ser proveitosa em diversas patologias, particularmente as neurodegenerativas, como a doença de Parkinson. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do pré-tratamento agudo, subcrônico e crônico com ginseng - *Panax quinquefolium* - no tremor induzido pela oxotremorina (OXO) em ratos. No experimento agudo, os animais foram tratados com diferentes doses de *Panax quinquefolium* (6,25; 12,5; 25,0; 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg, v.o.). Após 30 minutos, sendo os últimos 5 minutos de ambientação dentro da caixa da plataforma sensora, foi administrado OXO (0,5mg/kg, i.p). No experimento subcrônico os animais receberam *Panax quinquefolium* (50,0; 100,0 e 200,0mg/kg, v.o.) durante 7 dias e, no oitavo dia, após 5 minutos de ambientação no interior da caixa da plataforma sensora, foi administrado OXO (0,5mg/kg, i.p). No experimento crônico os animais receberam *Panax quinquefolium* (50,0; 100,0 e 200,0mg/kg, v.o.) durante 30 dias e, no trigésimo primeiro dia, após 5 minutos de ambientação no interior da caixa da plataforma sensora, foi administrado (0,5mg/kg, i.p). Em todos os experimentos o registro do tremor foi realizado durante 10 minutos, após a administração da OXO e posteriormente foi realizada sua análise espectral. Nos grupos controles: OXO, ginseng, veículo, foram administrados, respectivamente, OXO, ginseng e veículo. Como resultados, observamos que o pré-tratamento agudo com o *Panax quinquefolium* diminuiu a amplitude e alterou a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO em ratos, enquanto que a frequência do tremor induzido pela OXO aumentou somente após o pré-tratamento com ginseng na dose de 50mg/kg. Nos grupos pré-tratados subcrônica e cronicamente o *Panax quinquefolium* não reduziu a amplitude e a frequência do tremor induzido pela OXO, como também não reduziu significativamente a cinética da amplitude e frequência deste tremor.

Estes resultados sugerem que o *Panax quinquefolium*, quando administrado de forma aguda, possa influenciar os circuitos tremorigênicos envolvidos na ação da OXO, no entanto, este(s) mecanismo(s), assim como outros mecanismos de ação desta planta, permanece(m) desconhecido(s).

ABSTRACT

Ginseng is one of the most used medical herbs in the world. Ginseng roots have been used for more than two thousand years to improve memory and learning, depression, weariness, diabetes and to delay the effects of age. It is also attributed to ginseng an antioxidant and neuroprotective effect which suggests its usage in several neurodegenerative pathologies as Parkinson disease. The aim of the present study is to evaluate the acute, subchronic and chronic effects of the pretreatment with ginseng – *Panax quinquefolium* – in oxotremorine (OXO) induced tremor in rats. In acute experiments the animals were pretreated with different doses of panax quinquefolium (6.25; 12.5; 25.0; 50.0; 100.0 and 200.0mg/kg, v.o.). Thirty minutes after ginseng administration, the rats were kept inside the registration box during five minutes for ambientation and received OXO (0.5 mg/kg, i.p). In subchronic experiments the animals received panax quinquefolium (50.0; 100.0 and 200.0mg/kg, v.o) during seven days and, in the eighth day, OXO (0.5mg/kg, i.p) was administered in the same registration conditions mentioned previously. In chronic experiments the animals received panax quinquefolium (50.0; 100.0 and 200.0mg/kg, v.o) during thirty days and, in the thirtieth-first day, OXO (0.5mg/kg, i.p) was administered. In all the experiments tremor registration was accomplished during ten minutes with posterior tremor-spectral analysis. Control groups received OXO, ginseng and vehicle. Acute pretreatment with panax quinquefolium decreased the amplitude of OXO-induced tremor and changed its kinetics in rats while the frequency of OXO-induced tremor was only increased after ginseng pretreatment dosage of 50mg/kg. Subchronic and chronic groups, pretreated with panax quinquefolium, didn't significantly changed tremor amplitude and frequency induced by OXO in rats, as also the kinetics of these measures. This results suggest that panax quinquefolium, in acute experiments could be active over tremor circuits involved in the action of OXO; however, those mechanisms of action, as well as other possible mechanisms of that root, remain largely unknown.

Introdução

1- O uso medicinal do ginseng

O estudo de plantas medicinais tem sido objeto de grande interesse por parte de várias indústrias farmacêuticas. Revisão publicada pela Academia Brasileira de Ciências (Ferreira, 1998), destaca que grande parte dos medicamentos existentes no mercado originou-se de produtos naturais ou, pelo menos, apresentou alguma história, na sua farmacologia, relacionada a estes produtos. Neste trabalho, afirma-se que entre as vinte drogas mais vendidas nos EUA em 1998, somente sete não eram diretamente originárias de produtos naturais.

Durante os últimos anos, uma explosão no consumo de ervas medicinais tem sido presenciada, principalmente na América do Norte (Sievenpiper e cols, 2003; Abebe, 2002; Ernst, 2002; Ioannides, 2001; Gyllenhaal e cols, 2000; Briskin, 2000) e Europa, especialmente entre pessoas idosas (Ioannides, 2002). Nos EUA, entre 1990 e 1997, o crescimento no consumo de plantas medicinais foi de aproximadamente 45%, o que representou um gasto de 27 bilhões de dólares, enquanto que na Alemanha e na França representou 3 e 1,6 bilhões de dólares, respectivamente (MacLennan, 2002).

Dentre os fitoterápicos mais utilizados em todo o mundo está o ginseng (no sentido genérico de plantas medicinais com efeitos similares aos do *Panax ginseng*) (Kennedy & Scholey, 2003; Youdim & Joseph, 2001). O gasto anual com seu consumo nos EUA é de aproximadamente 300 milhões de dólares (Youdim & Joseph, 2001).

A raiz do *Panax ginseng* tem sido utilizada por mais de 2000 anos (Gross e cols, 2002; Liu e cols, 2002; Yuan e cols, 2001; Attele e cols, 1999). Esta planta foi inicialmente denominada *Panax schinseng* Nees, por um botânico germânico chamado Nees van Essenbeck. Em 1842, foi renomeada *Panax ginseng* (Fulder, 1980b). *Panax* deriva do grego *pan-axos*, assim como *panacea*, que significa “toda saúde”, “toda cura” (Yeh e cols, 2003; Yun, 2001; Fulder, 1980b), pois, creditava-se a ela ser um remédio para todos os males e que promove a longevidade (Choi e cols, 2002; Yuan e cols, 2001; Attele e cols, 1999; Fulder, 1980b). O *Panax ginseng* (*P. ginseng*) pertence à família *Araliaceae* ou *Araliaceae* (Kennedy & Scholey, 2003; Yoshikawa e cols, 2003; Yun, 2001; Cicero e cols, 2000).

1.1 - Principais espécies de ginseng e plantas similares

Diferentes espécies de plantas são freqüentemente denominadas ginseng, dentre as mais importantes está o ginseng coreano ou chinês (*P. ginseng*), ginseng americano (*P. quiquefolius* ou *P. quinquefolium*), o ginseng japonês (*P. japonicus*) (Coleman, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Yeh e cols, 2003; Yun, 2001) e o ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus* ou *eleutherococcus* ou ainda *eleuthero*) (Yeh e cols, 2003; Vuksan e cols, 2001; Yun, 2001; Davydov & Krikorian, 2000). O “ginseng brasileiro” é conhecido como *Pfaffia paniculata* (Subiza e cols, 1991). A figura 1 apresenta uma reprodução da planta do *Panax ginseng*.



Figura 1 - Representação da planta do *Panax ginseng* (fonte www.nysm.nysed.gov/nhc/foawards2002.html).

O estudo do ginseng tem uma longa história (Huang, 1999). Sua eficácia tornou-se conhecida no Ocidente desde o século XVIII. As principais espécies de ginseng (tabela 1) estão distribuídas na Ásia Central e Oriental, e América do Norte (Yuan e cols, 2001; Huang, 1999).

Tabela 1 - Principais espécies de ginseng e similares e sua distribuição geográfica

Denominação genérica	Nome científico	Distribuição geográfica	Referência
Ginseng americano	<i>P. quinquefolium</i>	América do Norte (sudeste de Quebec a Minnesota, e sul de Oklahoma a Georgia); EUA e Canadá	Assinewe e cols, 2003; Yuan e cols, 2001.
Ginseng siberiano	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Rússia	Davydov & Krikorian, 2000; Gyllenhaal e cols, 2000.
Ginseng japonês	<i>P. japonicus</i>	Japão	Yun, 2001.
Ginseng asiático (coreano ou chinês)	<i>P. ginseng</i>	China e Coreia*	Wang e cols, 2003 ; Kennedy & Scholey, 2003; Ernst, 2002 e Wu e cols, 1999.*

Na medicina tradicional chinesa, o ginseng há muito tempo é utilizado para diferentes propósitos (Rivera e cols, 2003), dentre eles, o “engrandecimento da alma”, “harmonizar energias”, “tratar as cinco vísceras”, “remover substâncias tóxicas”, “abrir o coração” e “desenvolver a mente”. O uso contínuo “revigora o corpo e prolonga a vida”. Para os chineses, o “tratar as cinco vísceras” é a chave para as crenças da medicina chinesa. Assim, afirmam serem elas o sistema funcionante básico na estrutura humana, cada qual com sua própria porção dos “cinco elementos” ou “cinco energias” (água, fogo, madeira, metal, terra), ou ainda “cinco movimentos” e grau de polaridade Yin/Yang. Na medicina chinesa, o ginseng não é apenas o rei dos medicamentos harmônicos, mas também o de maior Yang. Sua função corporal seria “restaurar o Yang”, em outras palavras, promover o “fluir de energia”, “aumentar o calor”, e “queimar o estoque de substâncias tóxicas”. Isto promoveria a “expressão de potencial de energia corporal bloqueada” por doenças ou letargia. Assim, o ginseng “demonstraria ser uma substância

vitalizante e harmônica não específica, reparadora do Yang, harmonizadora da energia e das funções do corpo” (Fulder, 1980b).

Na Rússia, o ginseng sempre foi um medicamento popular sendo usado por suas propriedades tônicas, estimulantes (Gyllenhaal e cols, 2000), diuréticas e geriátricas (Fulder, 1980b). É largamente usado para o tratamento da anemia, insônia, neurastenia, depressão, impotência, cansaço, gastrite e fraqueza geral, para ajustar a glicose sangüínea e o metabolismo na diabete e em outras doenças do metabolismo interno (Fulder, 1980b).

Os diversos princípios ativos de plantas denominadas ginseng ou similares têm recebido também a denominação de drogas adaptógenas ou resistógenas (Ang- Lee e cols, 2001; Davydov & Krikorian, 2000).

1. 2 - Teoria adaptógena ou resistógena e efeitos atribuídos ao ginseng

Selye (1937) observou que animais de laboratório, após serem submetidos a situações de estresse, como exercício muscular excessivo, exposição ao frio, lesão por trauma, infecções agudas ou intoxicações com várias drogas, apresentavam uma “síndrome geral de adaptação”. Esta síndrome independeria da natureza do agente agressor e representaria uma expressão de defesa geral, uma reação não-específica estereotipada para sinais de estresse de várias origens. A síndrome seria caracterizada, em experimentos com animais, por três fases (Selye 1973): 1) Estado de alerta, que é uma resposta imediata de um organismo ao estresse; 2) Estado de resistência, que apareceria após exposição repetida ou crônica ao estressor; o organismo desenvolveria uma certa habituação ou adaptação, independentemente da natureza do estressor, e 3) Estado de exaustão, que ocorreria depois da exposição ao estressor após o limite da resistência. De acordo com Selye (1938), o fator limitante da adaptabilidade do organismo seria a “energia de adaptação”.

O termo adaptógeno ou resistógeno foi introduzido pelo cientista russo Lazarev, em 1947 (Davydov & Krikorian, 2000; Nocerino e cols, 2000), quando descreveu a possível atividade adaptogênica do dibazol (2-benzil-benzimidazol) em experimentos desenvolvidos para estimular a resistência não-específica em humanos (Wagner e cols, 1994). A palavra adaptógeno é

originária do latim *adaptare*, que significa adaptar, acomodar, harmonizar (Davydov & Krikorian, 2000). Lazarev definiu “adaptógeno”, como um agente que permite o organismo neutralizar estressores químicos, físicos ou biológicos através de uma resistência não-específica (Brekhman & Dardymov, 1969a). Inerente à esta definição, há o conceito de que a administração do adaptógeno permite ao organismo pré-adaptar-se e ser capaz de responder mais apropriadamente às exigências postas sobre ele (Kelly, 2001; Kelly, 1999).

Brekhman & Dardymov (1969a) propuseram que plantas ou substâncias com efeito adaptógeno ou resistógeno deveriam obedecer a três critérios específicos:

“1 - Um adaptógeno deveria ser inócuo e causar alterações mínimas nas funções fisiológicas do organismo, necessárias para produzir a resistência não-específica”.

2 - “A ação de um adaptógeno deveria ser não-específica, ou seja, aumentando a resistência a influências adversas de uma grande gama de fatores de natureza física (imobilização, aumento da atividade motora, aumento ou inibição da pressão barométrica, radiação ultravioleta ou ionizante), química (substâncias tóxicas) ou biológica (bactérias, tumores transplantados)”.

3 - “Um adaptógeno deveria possuir ação normalizadora das funções fisiológicas, não importando a direção das mudanças patológicas que ocorrem (por ação dos agentes agressores)”.

De acordo com Lazarev e Brekhman, a atividade adaptogênica pode ser obtida por diversas substâncias de origens muito diferentes (Brekhman & Dardymov, 1969a). Além disso, provavelmente estas substâncias possam ter diferentes mecanismos de ação, embora apresentem o mesmo efeito farmacológico. Estes diferentes fatores físicos e químicos não específicos, nominalmente aumentariam o estado de resistência do corpo humano aos fatores irritantes e estressores externos. Lazarev chamou este estado corporal “o estado de aumento de resistência não específica” (Davydov & Krikorian, 2000).

Vários estudos evidenciam que os adaptógenos têm influência também sobre os sistemas imunológico e nervoso (Carlini, 2003), agindo como

imunomoduladores ou imunoestimulantes (Davydov & Krikorian, 2000; Nocerino e cols, 2000; Baranov, 1982; Saito e cols, 1974; Brekhman & Dardymov, 1969a) e/ou melhorando as funções cognitivas (Kennedy & Scholey, 2003; Rai e cols, 2003; Sala e cols, 2002; Todha e cols, 2002; Youdim & Joseph, 2001; Nocerino e cols, 2000). Portanto, o uso destas substâncias permitiria o funcionamento harmônico do corpo humano, sendo indicado para um grande número de patologias, como a diabete, insônia, neurastenia, gastrite, hipotensão, hipertensão, dispepsia, fadiga, câncer, entres outras (Brekhman & Dardymov, 1969b). A tabela 2 mostra diversos efeitos farmacológicos atribuídos ao ginseng.

Tabela 2 - Efeitos atribuídos ao ginseng

Efeitos atribuídos	Referência
Prevenir fadiga	Gingrich e cols, 2003; Wang e cols, 2003; Ioannides, 2002; Zou e cols, 2002; Ng & Wang, 2001; Cicero e cols, 2000; Gyllenhaal e cols, 2000)
Prevenir depressão	Gingrich e cols, 2003; Wang e cols, 2003; Ernest, 2002; Zou e cols, 2002
Prevenir dor de cabeça	Fulder, 1980b
Aumentar a vitalidade física	Sala e cols, 2002; Tohda e cols, 2002; Zou e cols, 2002; Yamazaki e cols, 2001; Cicero e cols, 2000; Youdim & Joseph, 2001; Attele e cols, 1999; Fulder, 1980b
Desenvolver memória	Sala e cols, 2002; Tohda e cols, 2002; Zou e cols, 2002; Yamazaki e cols, 2001; Cicero e cols, 2000; Youdim & Joseph, 2001; Attele e cols, 1999; Fulder, 1980b
Desenvolver aprendizagem	Sala e cols, 2002; Zou e cols, 2002; Youdim & Joseph, 2001; Cicero e cols, 2000; Attele e cols, 1999; Tohda e cols, 2002; Fulder, 1980b
Prevenir os efeitos debilitantes da idade	Hu e cols, 2001; Fulder, 1980b
Controlar o câncer	Kennedy & Scholey, 2003; Mayer e cols, 2002; Hu e cols, 2001; Lam & Ng, 2001; Yamazaki e cols, 2001; Yun, 2001; Kanga e cols, 2000; Attele e cols, 1999

Controlar a Diabetes Mellitus	Coleman e cols, 2003; Wang e cols, 2003; Ernst, 2002; Ang-Lee e cols, 2001
Modular o sistema imune	Coleman e cols, 2003; Hu e cols, 2003; Rivera e cols, 2003; Wang e cols, 2003; Yeh e cols, 2003; Yoon e cols, 2003; Abebe, 2002; Lam & Ng, 2001; Hu e cols, 2001
Modular o sistema endócrino	Tsai e cols, 2003; Yoon e cols, 2003; Attele e cols, 1999
Modular o sistema nervoso central	Rivera e cols, 2003; Yoon e cols, 2003; Ernst, 2002; Zou e cols, 2002; Youdim & Joseph, 2000; Attele e cols, 1999; Fulder, 1980b
Modular o sistema cardíaco	Yoon e cols, 2003; Lam & Ng, 2001; Toda e cols, 2001; Cicero e cols, 2000; Attele e cols, 1999; Fulder, 1980b
Modular o sistema renal	Fulder, 1980b
Modular o sistema respiratório	Rivera e cols, 2003; Gross e cols, 2002
Afrodisíaco	Kennedy & Scholey, 2003; Ernst, 2002; Toda e cols, 2001; Fulder, 1980b
Minimizar dos efeitos da menopausa	Gingrich e cols, 2003; Fulder, 1980b
Combate à fraqueza geral (anemia, falta de apetite, dispnéia, agitação nervosa, sede constante)	Fulder, 1980b
Acelerar a recuperação da saúde e manutenção da saúde	Abebe, 2002; Fulder, 1980b

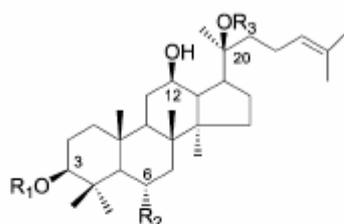
Em 1950, pesquisadores soviéticos descreveram que muitas plantas, especialmente as pertencentes à família *Araliaceae*, teriam propriedades adaptógenas, dentre elas o *P. ginseng* e o *Eleutherococcus senticosus* (Bhattacharya & Muruganandam, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Rai e cols, 2003; Smolinski & Pestka, 2003; Yeh e cols, 2003; Abebe, 2002; Ang-Lee e cols, 2001; Briskin, 2000; Cicero e cols, 2000; Gyllenhaal e cols, 2000), seriam as mais conhecidas (Kelly, 1999). Entre outras plantas denominadas adaptógenas estão: *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Azardirachta indica* (Neem), *Boerhaavia diffusa*, *Glycyrrhiza glabra* (licorice), *Rhodiola rosea* (Kelly, 1999), *Bryonia alba* L e *Schisandra chinensis* (Carlini, 2003).

2- Composição química

Dentre os componentes do ginseng, aos quais atribui-se atividades farmacológicas, estão os polissacarídeos, os peptídeos, os álcoois, poliacetilênicos, os ácidos graxos, os ginsenosídeos (Attele e cols, 1999), os aminoácidos, vitaminas e esteróis (Cicero e cols, 2000). Porém, os principais componentes ativos do ginseng, aos quais são atribuídos a maior parte dos seus efeitos, são os ginsenosídeos (Assinewe e cols, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Yoon e cols, 2003; Choi e cols, 2002; Sala e cols, 2002; Choi e cols, 2001; Yuan e cols, 2001; Ang-Lee e cols, 2001; Briskin, 2000; Kim e cols, 2000; Nah e cols, 2000; Attele e cols, 1999; Huang, 1999).

Os ginsenosídeos também são conhecidos como glicosídeos triterpenoidais (Kennedy & Scholey, 2003), saponinas de ginsenosídeos, saponinas esteroidais (Coleman e cols, 2003; Yoon e cols, 2003; Sala e cols, 2002; Ang-Lee e cols, 2001), glicosídeos de saponinas triterpênicas (Coleman, 2003; Yeh e cols, 2003; Youdim & Joseph, 2001; Attele e cols, 1999), ou ainda, saponinas do ginseng (Nicol e cols, 2003; Choi e cols, 2002; Kim e cols, 2000). As saponinas triterpênicas são sintetizadas via mevalonato no citosol (Chappell, 2002; Attele e cols, 1999).

Os ginsenosídeos apresentam consideráveis diferenças estruturais entre si, de modo similar aos hormônios esteroidais (Yoon e cols, 2003; Kim e cols, 1998; Ota e cols, 1987). Apresentam estrutura glicosídica triterpênica tetracíclica (Attele e cols, 1999; Baranov, 1982), composta de dois açúcares, chamados 20(S)-protopanaxadióis (Huang, 1999; Yuan e cols, 1998; Gillis, 1997), ou de três açúcares, chamados 20(S)-protopanaxatrióis (Fournier e cols, 2003; Yoshikawa e cols, 1998) e do ácido oleanólico (Kennedy & Scholey, 2003; Nemmani & Ramarao, 2002; Vuksan e cols, 2001a,b; Tachikawa e cols, 1999). A figura 2 representa a estrutura básica dos ginsenosídeos.



Ginsenosides	R ₁	R ₂	R ₃	PD or PT
Rb ₁	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc ₆ -Glc	PD
Rb ₂	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glu ₆ -Ara(pyr)	PD
Rc	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc ₆ -Ara(fur)	PD
Rd	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc	PD
Re	-H	-O-Glc ₂ -Rha	-Glc	PT
Rf	-H	-O-Glc ₂ -Glc	-H	PT
Rg ₁	-H	-O-Glc	-Glc	PT
Rg ₂	-H	-O-Glc ₂ -Rha	-H	PT
Rg ₃	-Glc ₂ -Glc	-H	-H	PD
Rh ₁	-H	-O-Glc ₂	-H	PT
Rh ₂	-Glc ₂	-H	-H	PD

Figura 2 - Estrutura básica dos ginsenosídeos. Panaxadiol (PD) e panaxatriol (PT) (fonte Rhim e cols, 2002).

Os ginsenosídeos protopanaxadióis são constituídos pelo Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc, Rd, Rg₃, Rh₂, Rs₁ (Kennedy & Scholey, 2003; Huang, 1999; Yuan e cols, 1998; Gillis, 1997), enquanto os ginsenosídeos protopanaxatrióis são compostos pelo Re, Rf, Rg₁, Rg₂, Rh₁ (Kennedy & Scholey, 2003; Attele e cols, 1999; Tachikawa e cols, 1999) e o ácido oleanólico pelo R₀ (Kennedy & Scholey, 2003; Vuksan e cols, 2001; Yun, 2001; Attele e cols, 1999; Tachikawa e cols, 1999).

Esta classificação é dada de acordo com a posição do açúcar na molécula (Choi e cols, 2002; Nocerino e cols, 2000; Attele e cols, 1999), pelo tipo de açúcar e por seus números de ligações (Nocerino e cols, 2000; Attele e cols, 1999). Alguns açúcares presentes são: glicose, maltose, frutose e sacarose (Attele e cols, 1999). Eles estão ligados ao C-3, C-6 (Choi e cols, 2002; Cicero e cols, 2000; Attele e cols, 1999) e ao C-20 (Cicero e cols, 2000; Attele e cols, 1999). Outros fatores contribuem para as diferenças estruturais entre os ginsenosídeos, como a estereoquímica no C-20 (Attele e cols, 1999; Soldati & Sticher, 1980) e os números de sítios de ligação dos grupos hidroxilas (Attele e cols, 1999). Portanto, é comum os ginsenosídeos apresentarem múltiplos e particulares efeitos (Coleman e cols, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Yoon e cols, 2003; Yuan e cols, 2001; Attele e cols, 1999; Tachikawa e

cols, 1999) e diferirem consideravelmente na potência, atividade farmacológica e perfil farmacocinético (Kennedy & Scholey, 2003; Attele e cols, 1999).

As diversas espécies de ginseng apresentam mais de trinta tipos de ginsenosídeos (Fournier e cols, 2003; Choi e cols, 2002). Assim, a combinação

4 - Aspectos farmacológicos do ginseng

4.1 - Subsídios farmacológicos à teoria adaptógena

O efeito do ginseng como substância adaptógena (Bhattacharyaa & Muruganandamb, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Rai e cols, 2003; Smolinski & Pestka, 2003; Yeh e cols, 2003) seria particularmente evidente quando a resistência do organismo estivesse diminuída ou lhe fosse imposta outra exigência (Brekhman & Dardymov, 1969a). Muitas destas atividades têm sido atribuídas às ações semelhantes as dos corticosteróides (Nocerino e cols, 2000; Filaretov e cols, 1988; Hiai e cols, 1979). Estudos endócrinos, atribuem os efeitos “adaptogênicos” do ginseng à sua ação na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Kennedy & Scholey 2003; Nocerino e cols, 2000; Kelly, 1999; Wagner e cols, 1995; Fulder, 1981; Fulder, 1980b). Assim, sugerem que os ginsenosídeos possam aumentar a esteroidogênese adrenal via ação indireta na glândula pituitária (Nocerino e cols, 2000; Hiai e cols, 1979). No entanto, Kelly (1999) observou que os ginsenosídeos inibem a esteroidogênese induzida por uma dose de atividade máxima de corticotropina em células adrenais isoladas de ratos, sugerindo que o ginseng possa impedir uma resposta adrenal exagerada ao estresse ou contra a hipersecreção de cortisol.

A influência dos ginsenosídeos sobre os níveis plasmáticos da adrenocorticotropina (ACTH) e corticosterona em ratos é outro estudo interessante. Assim, foi observado que 30, 60 e 90 minutos, após administração intraperitoneal (i.p.) dos ginsenosídeos, há um aumento na concentração do ACTH e da corticosterona plasmática. O aumento de corticosterona é bloqueado pelo pré-tratamento com dexametasona, indicando que os ginsenosídeos agem sobre a hipófise ou hipotálamo, mas não no córtex adrenal (Hiai e cols, 1979). Experimentos em culturas de células hipofisárias de ratos, mostraram que após 10 e 15 minutos do tratamento com ginsenosídeo Rg₁, há aumento dos níveis de adenosina 3', 5' monofosfato cíclico (AMPc) intracelular e ACTH, respectivamente sugerindo que o aumento da ação de ACTH possa ser mediado pelo aumento prévio de AMPc (Odani e

cols, 1986). A figura 4 mostra o possível mecanismo da ação adaptógena do ginseng.

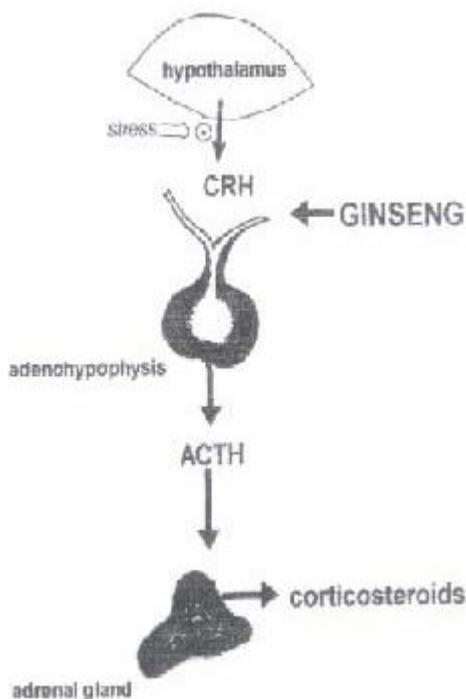


Figura 4 - Possível mecanismo de ação adaptógena do ginseng (fonte Nocerino e cols, 2000).

4.2 - Hipóteses de sítios de ação

Os ginsenosídeos são de natureza anfifílica (Banthorpe, 1994 apud Attele, 1999) e têm a habilidade de se inserir na membrana plasmática. Isto leva à mudanças na fluidez da membrana, e, conseqüentemente, afeta sua função, alterando a resposta celular. Há evidências sugerindo que os ginsenosídeos interagem diretamente com proteínas específicas da membrana (Attele e cols, 1999; Brann e cols, 1995). A figura 5 demonstra os possíveis sítios de ação dos ginsenosídeos na membrana plasmática.

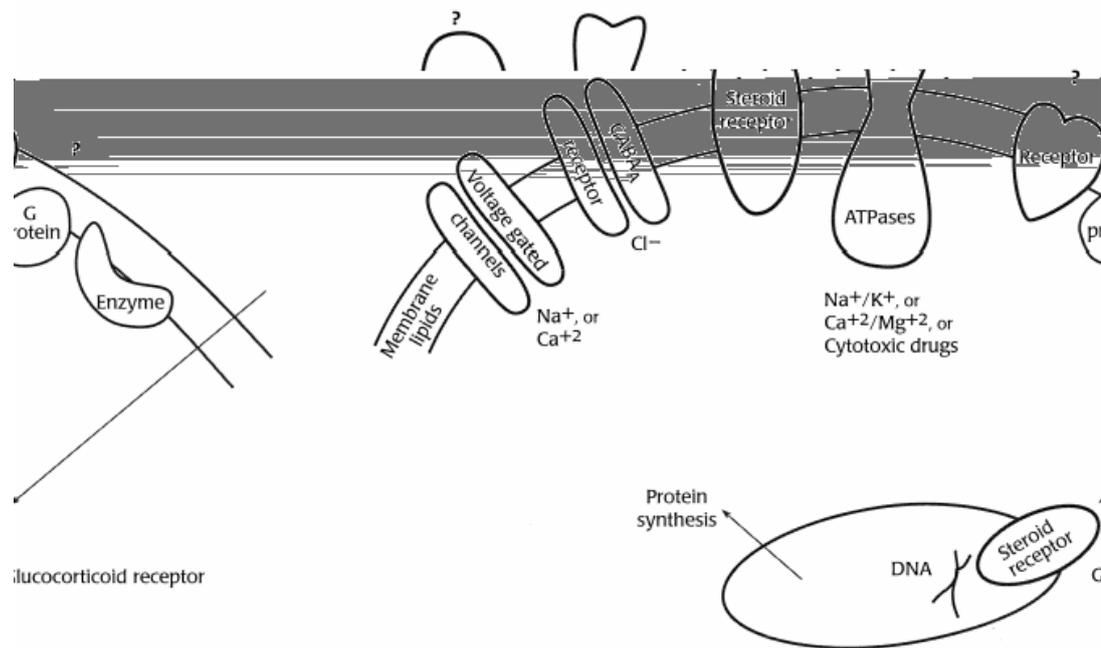


Figura 5 - Ilustração dos possíveis sítios de ação dos ginsenosídeos na membrana plasmática e membrana nuclear (fonte Attele e cols, 1999).

O ginsenosídeo Rb₁, aumentou a atividade da Na⁺/K⁺ ATPase e da Ca²⁺/Mg²⁺ATPase na membrana neuronal (Attele e cols, 1999), bem como, aumentou a fluidez da membrana de células corticais em ratos de diferentes idades (Li & Zhang, 1997).

Os efeitos dos ginsenosídeos sobre os canais de membrana mostram semelhanças aos hormônios esteroideais

Os ginsenosídeos também parecem regular os canais de Na^+ nas células nervosas (Attele e cols, 1999), o que pode estar associado ao seu efeito neuroprotetor (Liu e cols, 2001), aumentar a concentração intracelular de Ca^{2+} em macrófagos, NIH3T3 e células endoteliais (Choi e cols, 2002), e ativar canais Ca^{2+} ativados por K^+ em vasos de células musculares lisas (Li e cols, 2001).

A atividade dos ginsenosídeos sobre as bombas de membrana não é limitada ao transporte de íons. Vários ginsenosídeos, incluindo o 20(S)Rh₂, inibiriam a função de transporte da glicoproteína-P e aumentariam a sensibilidade do câncer aos quimioterápicos em células resistentes (Attele e cols, 1999).

4.3 - Efeitos no Sistema Nervoso Central

Os efeitos do ginseng sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) têm sido relatados desde 1961, quando Janssen observou que o extrato do ginseng reduziu de maneira dose-dependente o reflexo corneal e pineal (Janssen, 1961 apud Yuan e cols, 2001), porém, Petkov (1959) já havia observado que o extrato do *P. ginseng* possuía uma variedade de efeitos sobre a atividade do SNC (Mizumaki e cols, 2002), promovendo tanto estimulação como inibição da atividade cortical (Kim & Kim, 1999; Yuan, 1998). Takagi e cols (1972) forneceram maiores evidências sobre a ação depressora do ginseng sobre o SNC mostrando que este poderia ser inibido ou estimulado por baixas doses de ginseng (Yuan e cols, 2001). Portanto, os ginsenosídeos desenvolveriam importante papel nesta ação (Benishin, 1992; Tsang e cols, 1985), quer inibindo ou estimulando o SNC (Kennedy & Scholey, 2003).

Em animais experimentais, preparações do *P. quinquefolium* promoveram efeito inibitório sobre o córtex cerebral, e moderadamente estimulatório dos centros subcorticais (Bensky & Gamble, 1993). Dentre os ginsenosídeos atuantes no SNC que compõem o ginseng americano, os ginsenosídeos Rb₁ e Rg₁ parecem desenvolver papel principal nestes efeitos (Youdim & Joseph, 2001; Attele e cols, 1999), particularmente o Rg₁ (Chen e cols, 2003). O efeito inibitório do *P. quinquefolium* também foi observado após sua aplicação no compartimento cerebral de preparações in vitro. Assim,

produziu inibição dose dependente, da frequência de descarga das células neuronais do núcleo do trato solitário (NTS), sugerindo que o *P. quinquefolium* possa exercer papel regulador da função cerebral (Yuan e cols, 1998).

Estudo in vivo, sobre o efeito de ginsenosídeos no sono induzido por drogas, mostrou que a mistura de Rb₁, Rb₂ e Rc prolongou o tempo de sono induzido pelo hexabarbital em ratos e diminuiu a atividade exploratória, sugerindo efeito depressor do SNC (Yuan e cols, 2001; Attele e cols, 1999).

Diferentes testes têm mostrado potenciais efeitos benéficos do ginseng e dos ginsenosídeos sobre a memória e aprendizagem em diversos animais (Kennedy & Scholey, 2003; Mizumaki e cols, 2002; Youdim & Joseph, 2001; Attele e cols, 1999), pois estes diminuíram os déficits de memória relacionados com a idade (Wen e cols, 1996) e induzidos pela escopolamina em ratos (Yamazaki e cols, 2001; Benishin, 1992). Acredita-se que o mecanismo pelo qual o ginseng melhora a aprendizagem e memória seja através da interação com os sistemas colinérgico e serotoninérgico (Darnaudery e cols, 2000; Meck & Williams, 1999; Zhang e cols, 1990), ou pelo aumento dos níveis de ACTH e corticosterona (Kennedy & Scholey, 2003; Hiai e cols, 1983).

Desde sua introdução na medicina oriental, acredita-se que o ginseng possa prevenir um número de processos degenerativos associados com a idade (Wen e cols, 1996). Estudos recentes, utilizando modelos animais e culturas de células neuronais, mostraram que o ginsenosídeo Rg₁ tem um potencial efeito antioxidante (Chen e cols, 2001; Attele e cols, 1999), neurotrófico (Rudakewich e cols, 2001; Wen e cols, 1996; Benishin e cols, 1991; Himi e cols, 1989) e neuroprotetor (Rudakewich e cols, 2001; Wen e cols, 1996). O pré-tratamento de culturas de células corticais com Rg₁ diminuiu a formação de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico (NO) gerada durante a morte celular por apoptose induzida pela dopamina (DA) (Chen e cols, 2003). Chen e cols (2001) observaram que o ginsenosídeo Rg₁ também atenua a indução da apoptose de células PC12, in vitro, pela DA (modelo sistêmico da doença de Parkinson), e de PC12 neuronais da substância negra de camundongo (Chen e cols, 2002). Yamazaki e cols (2001) observaram que ginseng foi capaz de promover crescimento neuronal progressivamente por 7 dias de modo dose-dependente em células PC12 .

O ginsenosídeo Rb₁ tem mostrado retardar a morte neuronal na isquemia cerebral transitória in vitro (Wen e cols, 1996), aumentar a sobrevivência de culturas de células dopaminérgicas mesencefálicas (Radad e cols, 2004a,b) e resgatar neurônios hipocâmpais de lesões isquêmicas letais (Lim e cols, 1997) enquanto que o Rg₁ reduz a morte neuronal após a isquemia cerebral transitória (Liao e cols, 2002; Jiang e cols, 1985) e promove a sobrevivência e o crescimento dos neurônios da medula (Attele e cols, 1999). Os ginsenosídeos potencializaram a extensão neural mediada pelo NGF (fator de crescimento nervoso) na medula (Nishiyama e cols, 1994) e gânglios simpáticos (Himi e cols, 1989).

Rudakewich e cols (2001) detectaram que tanto o Rb₁ quanto o Rg₁ previniram a morte celular induzida pelo 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP), mas não pela beta-amilóide, o que sugere que os ginsenosídeos tenham ação neurotrófica e neuroprotetora seletiva. Recentemente, Radad e cols (2004a), observaram que os ginsenosídeos não são capazes de prevenir a morte neuronal induzida pela ação neurotóxica do MPP⁺, um metabólito ativo do MPTP, utilizado como modelo celular da doença de Parkinson. A incapacidade destes ginsenosídeos em antagonizar a perda neuronal ocasionada pelo MPP⁺ pode ser atribuída à sua inabilidade de bloquear a neurocaptação seletiva de MPP⁺ pelos neurônios dopaminérgicos via uma alta afinidade do transportador de DA ou superar seus efeitos inibitórios sobre a mitocôndria e produção de radicais livres (Rudakewich e cols, 2001). A nível da sobrevivência de culturas de células expostas à MPP⁺, os ginsenosídeos Rb₁, Rg₁ (Radad e cols, 2004a) e Rb₃ (Todha e cols, 2002) parcialmente promoveram aumento no número e extensão neuronal, assim como, melhoraram as mudanças degenerativas, como aumento celular e perda neurítica. Esta melhoria pode ser primariamente atribuída à preservação da integridade estrutural dos neurônios, aumento do metabolismo energético e propriedades antioxidativas destes ginsenosídeos (Radad e cols, 2004a).

4.4 - Ginseng e sistemas de neurotransmissores

O ginseng também age como modulador da neurotransmissão cerebral (Kim e cols, 1995). Yuan e cols (2001) acreditam que o efeito depressor

cerebral dos ginsenosídeos possa ser conseqüente a modulação de neurotransmissores, pois, estudos in vitro mostraram que estes podem modular a transmissão nervosa pela diminuição da disponibilidade dos neurotransmissores. Tsang e cols (1993) demonstraram que o extrato de ginseng inibiu de modo dose dependente a captação de GABA, glutamato, dopamina (DA), noradrenalina (NE), e serotonina (5-HT) em sinaptossomas cerebrais de ratos. A tabela 3 demonstra os principais sistemas de neurotransmissores envolvidos na ação do ginseng.

Tabela 3 – Principais neurotransmissores envolvidos na ação do ginseng

Neurotransmissores	Efeito	Referência
ACh e 5-HT	Melhora da memória e da aprendizagem	Mizumaki e cols, 2002; Yuoudim & Joseph, 2001; Attele e cols, 1999
GABA, DA, NE, 5-HT e glutamato	Mudanças comportamentais	Yuan e cols, 1998; Tsang e cols, 1983
NO	Antioxidante e neuroprotetor	Kim & Kim, 1998
Glutamato	Antioxidante	Attele e cols, 1999
DA	Antioxidante	Chen e cols, 2002; Chen e cols, 2001

Yuan e cols (1998b) acreditam que possa haver interação entre a atividade inibitória do *P. quinquefolium* e o mecanismo GABAérgico, pois, observou que a atividade tônica da maioria dos receptores GABA_A e GABA_B encontrados no NTS foi inibida pelo *P. quinquefolium*. Estes achados sugerem que a regulação da neurotransmissão GABAérgica pode ser uma importante ação do ginseng (Yuan e cols, 2001; Attele e cols, 1999; Yuan e cols, 1998) e que esteja relacionada com a indução das mudanças comportamentais em animais (Yuan e cols, 1998). Porém, esta inibição não foi antagonizada pela bicuculina, além disso, uma pequena percentagem de neurônios do NTS apresentou uma resposta de ativação ao *P. quinquefolium*, o que sugeriu que o ginseng tem uma variedade de efeitos sobre a atividade do SNC (Takagi e cols, 1972; Petkov, 1959).

O GTS (extrato total do ginseng composto pelos ginsenosídeos: Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₁, Rg₂, R₀, Rg₃, Ra) é capaz de modular o sistema

dopaminérgico central (Shim e cols, 2000a; Shim e cols, 200b). Estudos mostram que o GTS inibe a liberação de DA induzida pela nicotina (Shim e cols, 2000b, Kim & Kim, 1999; Kim e cols, 1999), metafetamina (Shim e cols, 2000a; Kim e cols, 1996), cocaína e morfina (Shim e cols, 2000 a). Segundo Kim & Kim (1999) a nicotina estimula a liberação de DA por ação direta em receptores nicotínicos localizados nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos o que resulta em hiperatividade. Acredita-se que a hiperatividade e o posicionamento preferencial condicionado (CPP) possam estar associados com o aumento da supersensibilidade dopaminérgica nos receptores dopaminérgicos (Kim & Kim, 1999), pois, ambos os fenômenos são inibidos pelo GTS (Kim & Kim, 1999). Além disso, tem sido relatado que o ginsenosídeo Rb₂ (Park e cols, 1984) e o extrato de ginseng em altas doses (Petov, 1978) diminuiram a atividade da adenilato ciclase. Segundo Shim e cols (2000a) o GTS aboliu a up-regulation da tirosina -hidroxilase (TH) induzida pela nicotina no RNAm da área tegumental ventral (VTA) e a expressão da TH em glândulas adrenais bovinas. O GTS inibe o c-jun no RNAm, enquanto que o tratamento com ginsenosídeo Rg₁ aumenta a indução à c-fos no hipocampo (Liu & Zhang, 1996).

Segundo Kim & Kim (1998) os ginsenosídeos Rb₁, Rg₁ e Rg₃ inibem a superprodução de NO, a formação de malondialdeído (MDA), e o influxo de Ca²⁺ em culturas de células corticais de ratos diminuindo a exitotoxicidade e morte celular (Attele e cols, 1999), ou seja, a neurodegeneração induzida pelo glutamato (Min e cols, 2003).

Diversos estudos atribuem ao ginseng a capacidade de modular o sistema colinérgico (Choi e cols, 2002; Sala e cols, 2002; Wen e cols, 1996; Zhang e cols, 1990). Esta modulação pode ser realizada através do aumento da colina-acetil-transferase, elevando os níveis de acetilcolina (Meck, 1999; Darnaudery e cols, 2000) e da densidade dos receptores colinérgicos muscarínicos (Zhang e cols, 1990) o que resultará em potenciais efeitos benéficos do ginseng sobre a memória e aprendizagem (Youdim & Joseph, 2001; Petkov & Mosharrof, 1987). Petkov e cols (2003) observaram que múltiplas administrações do extrato do ginseng reduziram os prejuízos na memória e na aprendizagem induzidos pelo antagonismo dos receptores colinérgicos muscarínicos em ratos. Para Zhang e cols (1990) a interação dos

ginsenosídeos com o sistema colinérgico resulta em aumento da densidade de receptores colinérgicos muscarínicos, juntamente com a capacidade de aumentar os níveis de acetilcolina cerebral.

Benishin (1992) observou que o tratamento agudo com o ginsenosídeo Rb₁, melhora o déficit de memória em ratos induzido pelo tratamento com drogas anticolinérgicas aumentando a velocidade máxima da captação de colina nas terminações nervosas colinérgicas centrais, e facilitando a liberação de acetilcolina de áreas hipocâmpais, porém, o tratamento crônico (3 dias) aumentou o número de sítios de captação de colina no hipocampo e em menos extensão no córtex. Os ginsenosídeos Rb₁, Rg₁ e Re também previnem o déficit de memória induzido pela escopolamina (Benishin, 1992).

O ginsenosídeo Rg₂ é o maior componente ativo do ginseng que atua sobre a função dos receptores nicotínicos (nAChRs) em oócitos de rãs (Sala e cols, 2002), exercendo diversos efeitos sobre os receptores nAChR heteroméricos humanos, principalmente alterando suas características de dessensibilização, enquanto é ineficaz sobre o receptor homomérico $\alpha 7$ (Choi e cols, 2002; Sala e cols, 2002). O co-tratamento com ginsenosídeo Rg₂ e acetilcolina inibiu, de maneira dose-dependente reversível, o pico de influxo corrente provocado pela acetilcolina (I_{ACh}) em receptores colinérgicos nicotínicos $\alpha 3 \alpha 4$ de oócitos bovinos e em $\alpha 3 \alpha 4$ humanos (Choi e cols, 2002).

Periféricamente, em células que expressam receptores colinérgicos nicotínicos, como as células cromafínicas bovinas, os ginsenosídeos também inibem a liberação de catecolaminas estimuladas pela acetilcolina (Tachikawa e cols, 2003; Tachikawa e cols, 2001; Kudo e cols, 1998) através da inibição do influxo de Na⁺ (Tachikawa e cols, 1999). Porém, o mecanismo preciso do efeito antinicotínico dos ginsenosídeos permanece desconhecido (Choi e cols, 2002).

5 - Métodos de avaliação do tremor

A avaliação do tremor utilizando-se de escalas subjetivas, embora imprecisas, é comum em estudos com modelos experimentais epidemiológicos e terapêuticos (Fonseca e cols, 2002). Nos modelos de tremor parkinsoniano utilizando-se animal pequeno, a utilização de uma escala de tremor tem

possibilitado importantes contribuições (Almeida & Santos, 1993; Santos & Carlini, 1988). Em geral, estimativas subjetivas do tremor de repouso, de postura ou cinético, são feitas por um observador imparcial durante certos tipos de tarefas motoras, semelhantes as que são realizadas em um exame neurológico de rotina (Koller e cols, 1986).

O avanço da eletrônica e da informática tem permitido a medida quantitativa do tremor. Através da ciência computadorizada e eletrônica, sistemas de registro de tremor têm sido desenvolvidos para permitir a análise quantitativa do tremor. Estes sistemas de quantificação do tremor geralmente são baseados na detecção através da eletromiografia (Bosse e cols, 1996) ou acelerômetros (Frost, 1978), transdutores de forças (Clement & Dyck, 1989), medidas de deslocamento linear e angular (Ackmann e cols, 1977), medidas de deslocamento com laser (Beuter & Edwards, 1998), transdutores de velocidade (Boyd & Lakie, 1986), magnetos (Dill e cols, 1968), e registro por vídeo (Baker e cols, 2000). Porém muitos destes métodos são limitados pois, são pouco sensíveis (Fonseca e cols, 2002).

Pereira & Santos (1998) desenvolveram um sistema de registro e análise espectral do tremor, validado por Fonseca e cols (2002), o qual é sensível para detectar e quantificar o tremor induzido por drogas, como a oxotremorina, eserina e harmalina. Este sistema pode captar e salvar em arquivos os dados do registro do tremor corporal do animal e, juntamente com o *software* para a análise espectral, avaliar a amplitude e frequência do tremor de cada espectro ou do conjunto deles; a latência; a duração e a amplitude máxima do tremor, intermitente ou contínuo em função do tempo.

5.1 - Modelo de tremor experimental induzido pela oxotremorina

A oxotremorina (1-(20 oxopirrolidino)-4-pirrolidino-butino-2) (Hardman e cols, 2001) é um derivado sintético usado em modelos laboratoriais (Cho e cols, 1962) que inicialmente foi obtida como metabólito da incubação da tremorina (1,4 dipirrolidino-2-butino) de cortes do fígado (Kocis e Welch, 1960). A oxotremorina (OXO) é um agonista colinérgico muscarínico não seletivo que exerce ação tanto à nível do SNC como periférico (Wang e cols, 2004; Sanches & Meier, 1993). A figura 6 apresenta a fórmula da estrutura molecular da OXO.

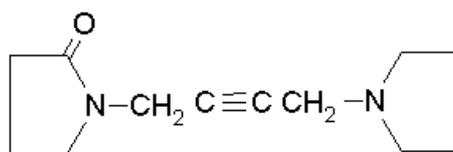


Figura 6 - Fórmula estrutural da oxotremorina (fonte Friedman & Everett, 1965)

A ação da acetilcolina é mediada por receptores colinérgicos muscarínicos (mAChRs) e nAChRs. A família dos mAChRs pertencem a superfamília do gene de receptores acoplados à proteína G e consiste de cinco subtipos de receptores (M1-M5) os quais regulam numerosos processos fisiológicos fundamentais. Tem sido propôsto que os agonistas muscarínicos sejam efetivos como agentes farmacológicos em numerosas doenças e desordens incluindo psicoses, distúrbios motor e prejuízos cognitivos, mas seu uso é limitado devido aos seus efeitos colaterais parassimpaticomiméticos como salivação, sudorese, bradicardia e diarréia (Bymaster e cols, 2003; Felder e cols, 2000). No sistema nervoso periférico, os mAChRs medeiam a contração da musculatura lisa, a secreção glandular, e a função cardíaca (Li e cols, 2003; Eglén, 2001) enquanto que no SNC os mAChRs modulam a percepção da dor, controle motor, regulação térmica e processos de aprendizagem e memória (Li e cols, 2003; Gomeza e cols, 1999a; Bymaster e cols, 1993).

A administração da OXO produz vários efeitos, incluindo ativação periférica e central de receptores muscarínicos. Quando administrada sistemicamente produz intensa bradicardia, hipotensão, diarréia, hipotermia, sialorréia e lacrimejamento (Wang e cols, 2004) além de elevar a concentração plasmática de catecolaminas (Hardman e cols, 2001; Espínola e cols, 1999; Weinstock e cols, 1978).

No SNC a OXO causa tremor e acinesia, principais sintomas da doença de Parkinson (Fonseca e cols, 2002; Gomeza e cols, 1999a; Sanches & Meier, 1993). Este tremor alcança a freqüência de 8-28 Hz e resulta da co-contracção de músculos flexores e extensores (Decima, 1996). Sabe-se que o controle motor extrapiramidal é regulado pelo balanço entre os neurotransmissores colinérgicos e dopaminérgicos (Gomeza e cols, 1999b; Di Chiara e cols, 1994).

Portanto, estes dados indicam que a ativação do receptor muscarínico está envolvida no controle da função motora (Bymaster e cols, 2003).

Apesar da demonstração que o efeito tremorigênico da OXO é dependente do receptor muscarínico, e do tremor ter sua origem no SNC (Wang e cols, 2003; Ábrahám e cols, 2000) as áreas envolvidas no tremor ainda não foram totalmente caracterizadas. Um dos fatores que se leva a acreditar que a origem do tremor seja no SNC é que ele pode ser suprimido por anestesia, embora a intensa ativação reflexa do sistema nervoso simpático, através da OXO (resultante da hipotensão), possa aumentar o tremor. Estudos experimentais em animais sugerem que esta droga possua amplos efeitos envolvendo o gânglio basal (Wang & Fowler, 2001; Miwa e cols, 2000) e outros sítios de ação no neuroeixo (Elbe & Koller, 1990; Slater & Dickinson, 1982).

O tremor experimental induzido pela OXO pode ser suprimido pelo pré-tratamento com drogas anti-Parkinson, tais como antagonistas muscarínicos e L-dopa (Quock & Lucas, 1983; Korezyn & Eshel, 1979) e tem sido utilizado na rotina para avaliação de drogas anti-parkinsonianas (Gomez e cols, 1999a).

Fujishiro e cols (2002) observaram que o tremor induzido pela OXO foi inibido pelos antidepressivos, inibidores da recaptção de serotonina, como a clomipramina e paroxetina (as quais mostram alta afinidade à receptores colinérgicos muscarínicos). Por outro lado, a fluvoxamina não exerceu efeito inibitório sobre o tremor (Fujishiro e cols, 2002). Hallberg & Almgren (1987); Shinozaki e cols (1985) verificaram que o tremor induzido pela OXO também pode ser bloqueado pelo diazepam e pelo propranolol, sugerindo um ação não específica para esta droga.

Halberg & Almgren (1987) em estudos utilizando o R-isômero do propranolol não observou redução do tremor induzido pela OXO, o mesmo acontecendo para o nadolol, um beta-antagonista hidrofílico e não seletivo. Porém, Mitsuda e cols (1999) utilizando beta-bloqueadores como o propranolol detectou uma supressão significativa do tremor induzido pela OXO. Por outro lado, no mesmo trabalho, Halberg & Almgren (1987) obtiveram resultados que mostram que o antagonista beta 2-seletivo ICI 118, 551 é capaz de reduzir a intensidade do tremor de forma dose-dependente, enquanto o metoprolol, um bloqueador beta 1 - seletivo não teve nenhum efeito, propondo a participação de receptores beta2-adrenérgicos. Contudo, o clenbuterol, um beta2-agonista

lipofílico produz um aumento de tremor induzido pela OXO e a determinação da concentração plasmática de catecolamina revelou que o efeito beta-antagonista no tremor não foi secundário a um efeito da OXO nos níveis de catecolaminas. Estes resultados indicaram que receptores beta2-adrenérgicos centrais são hábeis para modular o tremor induzido pela OXO em ratos (Halberg & Almgren, 1987).

Assim como no caso do tremor parkinsoniano, a ação antimuscarínica da atropina também bloqueia a ação tremorigênica da OXO (Decima, 1996) de modo dose-dependente (Cunha e cols, 2002; Fujishiro e cols, 2002).

Em (1997) Egawa e cols, verificaram ainda que o (+/-)-rolipram, um inibidor de fosfodiesterase, aumenta o tremor induzido pela OXO e sugeriram que os efeitos desta droga no tremor poderia resultar de uma potencialização indireta da ação de vários neurotransmissores, incluindo os sistemas colinérgicos e noradrenérgico, através do aumento dos níveis de AMPc.

Até o presente momento não tivemos acesso a nenhum trabalho experimental que estudasse os possíveis efeitos do ginseng sobre o tremor induzido por agonistas colinérgicos.

Objetivo

- Este trabalho tem por objetivo avaliar os efeitos do pré-tratamento agudo, subcrônico e crônico com ginseng americano - *Panax quinquefolium* - no tremor induzido pela oxotremorina em ratos.

Materiais e Métodos

3.1 - Animais

Foram utilizados ratos Wistar, machos com 3 a 4 meses de idade (250g a 400g), provenientes do biotério do laboratório de Psicobiologia e Farmacologia. Os ratos foram mantidos em gaiolas padronizadas de polipropileno, contendo no máximo seis animais, e deslocados para sala experimental três dias antes do início do experimento a fim de serem ambientados. A sala apresentava controle de exaustão do ar e do ciclo claro-escuro de 12/12 horas (iniciando a fase clara às seis horas) e temperatura ambiente mantida em $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Água e ração foram fornecidas, “ad libitum”.

3.2 - Drogas

As drogas utilizadas, ambas adquiridas pelo Sigma (EUA), foram: oxotremorina (OXO) administrada por via intraperitoneal na dose de 0,5mg/kg, sendo o controle-veículo (água destilada) e o extrato do ginseng americano (*Panax quinquefolium*) em diversas dosagens: zero (controle-veículo); 6,25; 12,5; 25,0; 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg dissolvidas em água destilada no dia do experimento e administradas nos animais por via oral (gavage).

3.3 - Indução de tremor em animais tratados com ginseng americano

3.3.1 - Tratamento agudo com diversas doses de ginseng americano

Os animais foram tratados, (v.o.), com diferentes doses de ginseng americano: 6,25mg/kg (n=6); 12,5mg/kg (n=7); 25,0mg/kg (n=7); 50,0mg/kg (n=6); 100,0mg/kg (n=9) e 200,0mg/kg (n=7). Após 30 minutos, sendo os últimos 5 minutos de ambientação dentro da caixa da plataforma sensora, foi administrado 0,5mg/kg de OXO (i.p). Em seguida, foi realizado o registro do tremor durante 10 minutos, conforme descrito no item 3.4 e realizado sua análise espectral. Nos grupos controles: OXO (n=9), ginseng 200mg/kg (n=6), veículo (n=9), foram administrados, respectivamente, OXO, ginseng e veículo.

3.3.2 - Tratamento subcrônico com diferentes doses de ginseng americano

Os animais receberam (v.o.), 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg de ginseng americano (n=8, cada grupo) durante 7 dias e, no oitavo dia, após 5 minutos de ambientação no interior da caixa da plataforma sensora, foi administrado 0,5mg/kg (i.p.) de OXO. Posteriormente, o registro do tremor foi realizado durante 10 minutos, como descrito no item 3.4 e realizado sua análise espectral. Nos grupos controles foram administrados OXO (n=6), ginseng (n=5) e veículo (n=6), respectivamente. O peso dos animais foi medido diariamente.

3.3.3 - Tratamento crônico com diferentes doses de ginseng americano

Os animais receberam (v.o.), 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg de ginseng americano (n=8, cada grupo) durante 30 dias e, no trigésimo primeiro dia, após 5 minutos de ambientação no interior da caixa da plataforma sensora, foi administrado 0,5mg/kg (i.p.) de OXO. Posteriormente, o registro do tremor foi realizado durante 10 minutos, como descrito no item 3.4 e realizado sua análise espectral. Nos grupos controles foram administrados OXO (n=8), ginseng (n=5) e veículo (n=8), respectivamente. O peso dos animais foi medido diariamente.

3.4 - Registro e análise

Um sistema computadorizado de registro e análise espectral de tremor induzido por droga em animais foi descrito por Pereira & Santos (1998). A parte física do sistema é constituída de uma plataforma sensora, um circuito de condicionamento de sinal e uma placa digitalizadora (de interface e controle) acoplada a um computador. O sensor consiste em uma caixa de plástico (16 x 16 x 30 cm), sobre a qual são colocados os animais, apoiada sobre quatro transdutores isométricos de força do tipo piezoelétrico modelo KBI-2064 (Projects Unlimited) como apresentado na figura 7.

Durante os movimentos de exploração ou de tremor, o animal aplica uma força de reação na plataforma sensorial. Essa força é captada pelos quatro transdutores que geram um sinal elétrico proporcional ao componente normal da força. O sinal obtido, após amplificado e filtrado pelo filtro passa-baixas de Bessel de 4ª ordem, com frequência de corte de 30Hz (fig. 8), é

digitalizado por um conversor analógico-digital (A/D) de 12 bits, modelo AD1674 (Analog Devices) com uma taxa de amostragem de 100Hz. Uma placa de interface desenvolvida pelos autores controla o conversor A/D e o ganho de amplificação.

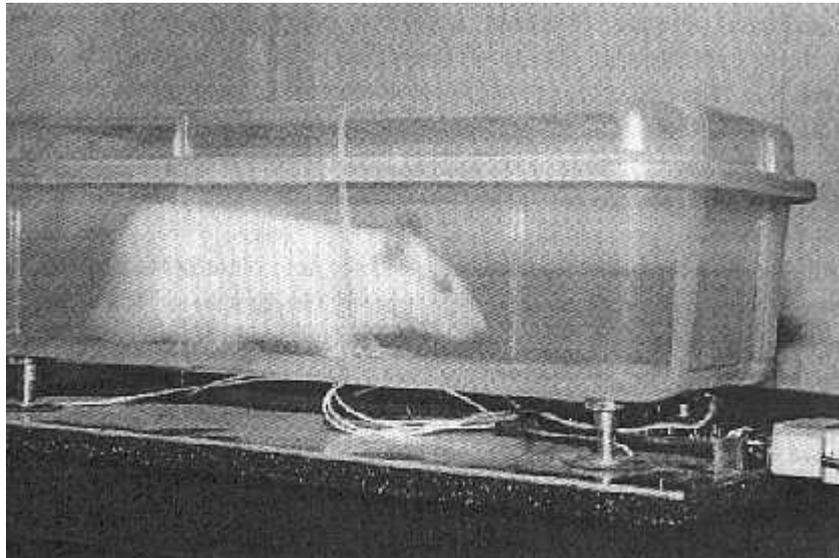


Figura 7: Sensor sobre o qual são colocados os animais

O conversor A/D de 12 bits usado possibilita uma acurácia teórica de mais de 0.03%. O ruído de fundo (correntes de ar, tremores estruturais e ruídos elétricos) limita a acurácia de aquisição do sinal em aproximadamente 1%. Isso foi checado pelas médias de um vibrador mecânico acoplado a um acelerômetro preciso colocado na plataforma (Pereira & Santos, 1998). Os desvios na frequência e amplitude foram melhores que 1% e foram atribuídos aos ruídos de fundo.

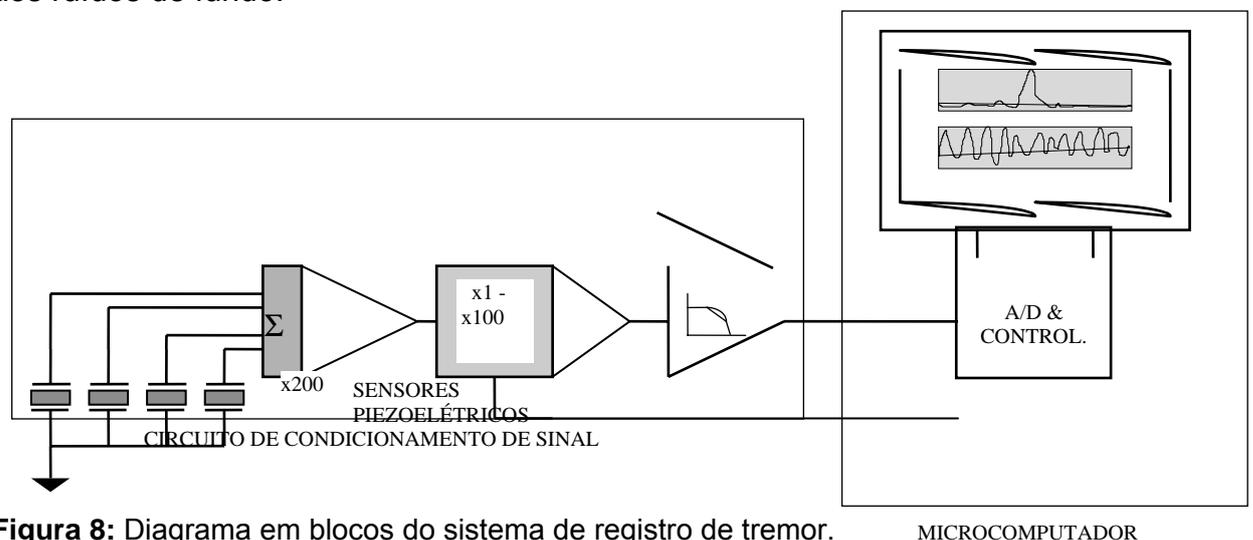


Figura 8: Diagrama em blocos do sistema de registro de tremor.

MICROCOMPUTADOR

A aquisição do sinal é controlada por um *software* o qual controla a taxa de amostragem do conversor A/D e o ganho do amplificador do sinal condicional. Nesse caso, os sinais são convertidos usando a maior taxa de conversão A/D disponível.

O *software* utiliza um algoritmo *Fast Fourier Transform* (FFT) para estimar o espectro de sinal do tremor para um bloco de dados de 256 amostragens. O espectro do tremor (fig. 9) é mostrado na tela do computador, com o eixo vertical do gráfico sendo ajustado automaticamente.

O *software* armazena o espectro estimado para cada bloco em arquivos. Assim, para um registro típico com duração de 10 minutos, 230 amostragens são armazenadas e podem ser posteriormente processados para se obter espectros médios do tremor induzido. Após a estimação da média, é possível ler nos gráficos a amplitude correspondente a uma certa frequência. A resolução da frequência e a amplitude foi 0,1Hz e 0,0001N, respectivamente.

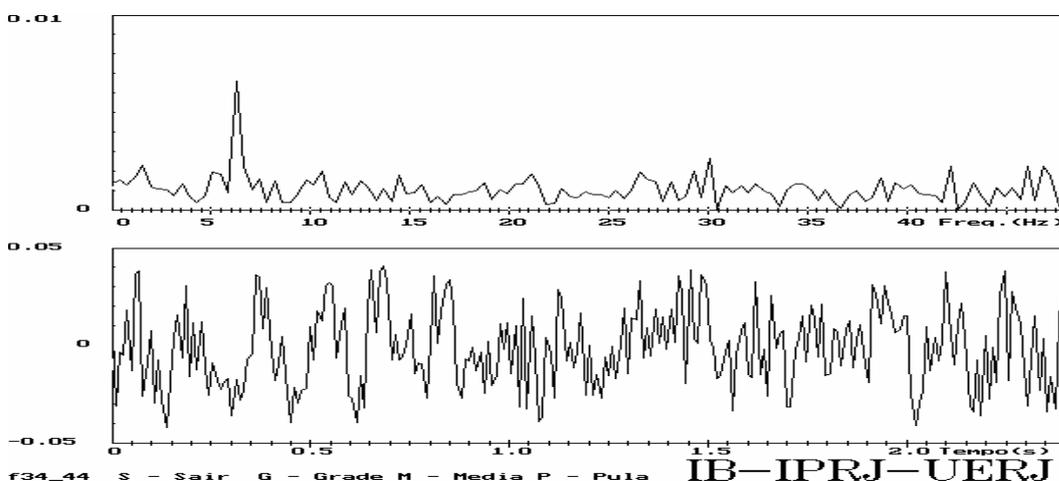


Figura 9: Exemplo de espectro gerado pelo programa TREMOR.

3.5 - Registro do tremor induzido por drogas

Após o animal ser ambientado por 5 minutos no interior da caixa da plataforma sensora, para minimizar seus possíveis movimentos aleatórios, a OXO foi administrada e imediatamente o tremor foi registrado durante 10 minutos, utilizando o programa de aquisição de sinais TREMOR. Em seguida foi feita a análise dos espectros, utilizando os programas MEDIAS.

3.6 - Análise Estatística

Os valores de amplitude e frequência do tremor foram expressos como média \pm erro padrão e examinados pela análise de variância de duas vias ANOVA, seguidos pelo pós-teste Bonferroni. O nível de significância de $p < 0.05$ foi considerado para as análises estatísticas.

Resultados

4.1 - Influência do pré-tratamento agudo com ginseng americano sobre o tremor induzido pela OXO.

A figura 10 representa a amplitude do tremor após tratamento com 0,5mg/kg de OXO em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento agudo com o ginseng americano nas maiores doses (de 25,0 a 200,0mg/kg) reduziu significativamente ($p < 0,01$) a amplitude do tremor induzido pela OXO quando comparados com o respectivo controle (controle OXO).

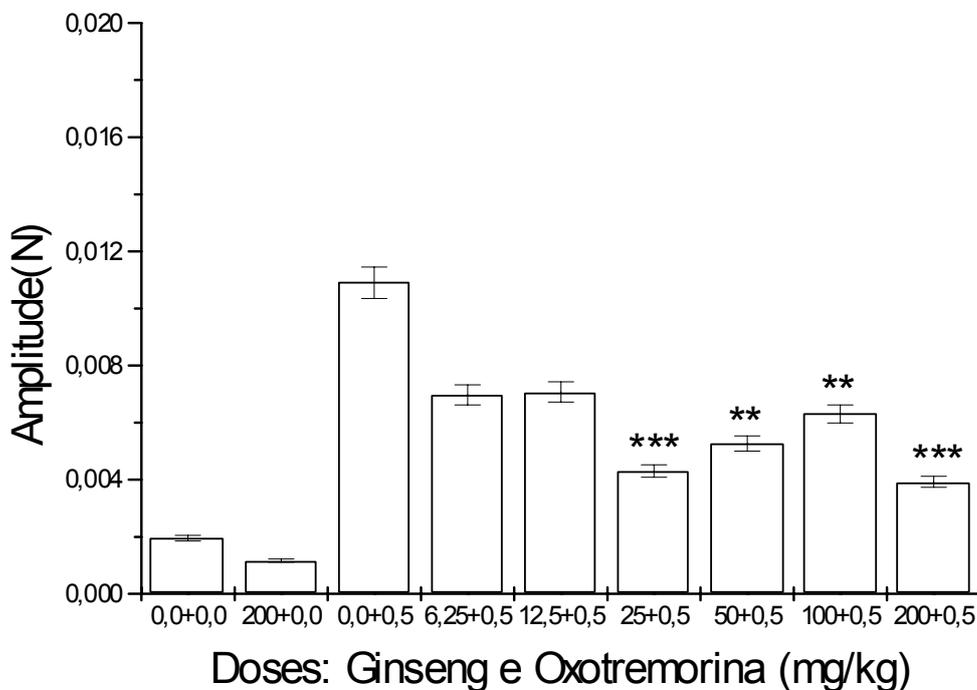


Figura 10: Gráfico da amplitude do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.) em ratos Wistar após 30 minutos do pré-tratamento com diferentes doses de ginseng americano, (v.o.): 6,25mg/kg (n=6); 12,5mg/kg (n=7); 25,0mg/kg (n=7); 50,0mg/kg (n=6); 100,0mg/kg (n=9) e 200,0mg/kg (n=7). Nos grupos controles: OXO (n=9), veículo (n=9) e ginseng (n=6), foram administrados, respectivamente, OXO, veículo e ginseng. O tremor foi registrado durante 10 minutos em sistema computadorizado e em seguida sua amplitude foi avaliada. As barras representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (vs controle OXO).

A figura 11 representa a frequência do tremor após tratamento com 0,5mg/kg de OXO em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento agudo com o ginseng americano na dose de 50mg/kg aumenta

significativamente ($p < 0,01$) a frequência do tremor induzido pela OXO quando comparados com a frequência do respectivo controle.

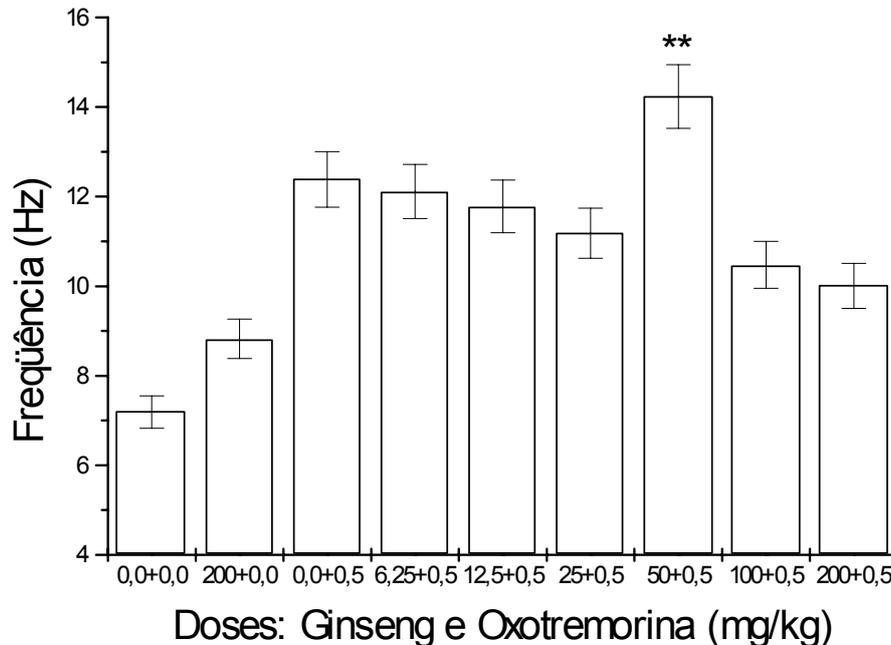


Figura 11: Gráfico da frequência do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.) em ratos Wistar após 30 minutos do pré-tratamento com diferentes doses de ginseng americano, (v.o.): 6,25mg/kg (n=6); 12,5mg/kg (n=7); 25,0mg/kg (n=7); 50,0mg/kg (n=6); 100,0mg/kg (n=9) e 200,0mg/kg (n=7). Nos grupos controles: OXO (n=9), veículo (n=9) e ginseng (n=6), foram administrados, respectivamente, OXO, veículo e ginseng. O tremor foi registrado durante 10 minutos em sistema computadorizado e em seguida sua amplitude foi avaliada. As barras representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo, ** $p < 0,01$ (vs controle OXO).

4.1.1 - Influência do pré-tratamento agudo com ginseng americano sobre a cinética do tremor induzido pela OXO.

A tabela 4 apresenta os dados da amplitude do tremor induzido pela OXO analisados por intervalos de tempo (0 a 2, 2 a 4, 4 a 6, 6 a 8 e de 8 a 10 minutos) em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. A cinética do tremor no pré-tratamento agudo demonstra que a dose de 6,25mg/kg, cujos dados de amplitude total não mostraram diferenças significativas, provoca diminuição significativa da amplitude do tremor nos intervalos de 2 a 4 e 4 a 6 minutos.

Ressalta-se ainda que nas doses de 25,0 a 200,0mg/kg de ginseng foi observado diminuição significativa tanto na amplitude total do tremor como na avaliação temporal nos intervalos de 0 a 8 minutos. No intervalo de 8 a 10 minutos não houve diferença significativa nas diversas doses de ginseng americano.

Tabela 4

Influência do pré-tratamento agudo com ginseng americano sobre a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO.

Intervalo	Doses: ginseng americano e OXO (mg/kg)								
	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	6,25+OXO	12,5+OXO	25+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
minutos	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	6,25+OXO	12,5+OXO	25+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
0-2	0,0012	0,0009	0,0069	0,0055	0,0052	0,0039*	0,0055	0,0062	0,0036*
2-4	0,0017	0,0008	0,0142	0,0091*	0,0089	0,0051***	0,0086*	0,0083*	0,0049**
4-6	0,0024	0,0013	0,0156	0,0081*	0,0100	0,0049**	0,0052**	0,0061*	0,0060*
6-8	0,0021	0,0006	0,0111	0,0090	0,0083	0,0049 *	0,0047*	0,0057*	0,0041**
8-10	0,0018	0,0006	0,0082	0,0077	0,0066	0,0047	0,0038	0,0056	0,0037

Oxotremorina (OXO): 0,5mg/kg, *p 0,05; **p 0,01; ***p 0,001 (vs controle OXO).

A tabela 5 apresenta os dados da frequência do tremor induzido pela OXO analisados por intervalos de tempo (0 a 2, 2 a 4, 4 a 6, 6 a 8 e de 8 a 10 minutos) em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento agudo com ginseng americano não reduziu a frequência do tremor induzido pela OXO em ratos ao longo do tempo quando comparado com o respectivo controle. Entretanto, com a dose de 50mg/kg houve aumento significativo (p 0,05) da frequência quando comparado com o controle OXO.

Tabela 5

Influência do pré-tratamento agudo com ginseng sobre a cinética da frequência do tremor induzido pela OXO

Intervalo	Doses: ginseng americano e OXO (mg/kg)								
	0,0+00	200+0,0	0,0+OXO	6,25+OXO	12,5+OXO	25+ OXO	50+ OXO	100+ OXO	200+ OXO
minutos	0,0+00	200+0,0	0,0+OXO	6,25+OXO	12,5+OXO	25+ OXO	50+ OXO	100+ OXO	200+ OXO
0-2	6,6	8,9	11,5	10,1	10,1	9,4	11,3	9,7	8,3
2-4	8,3	7,7	12,5	12,0	12,1	13,3	15,2**	10,4	10,0
4-6	7,5	7,7	12,2	11,8	10,9	10,5	13,2	11,2	10,0
6-8	8,0	10,3	11,9	12,6	11,6	11,0	14,2*	9,9	10,9
8-10	8,0	12,9	12,6	11,9	12,2	10,1	12,0	11,1	11,0

Oxotremorina (OXO): 0,5mg/kg, **p 0,01 (vs controle OXO).

4.2 - Influência do pré-tratamento subcronico com ginseng americano sobre o tremor induzido pela OXO.

A figura 12 apresenta os dados obtidos para a amplitude do tremor após tratamento com 0,5mg/kg de OXO em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento subcronico (7 dias) com ginseng não reduziu significativamente ($p>0,05$) a amplitude do tremor induzido pela OXO quando comparado com o respectivo controle.

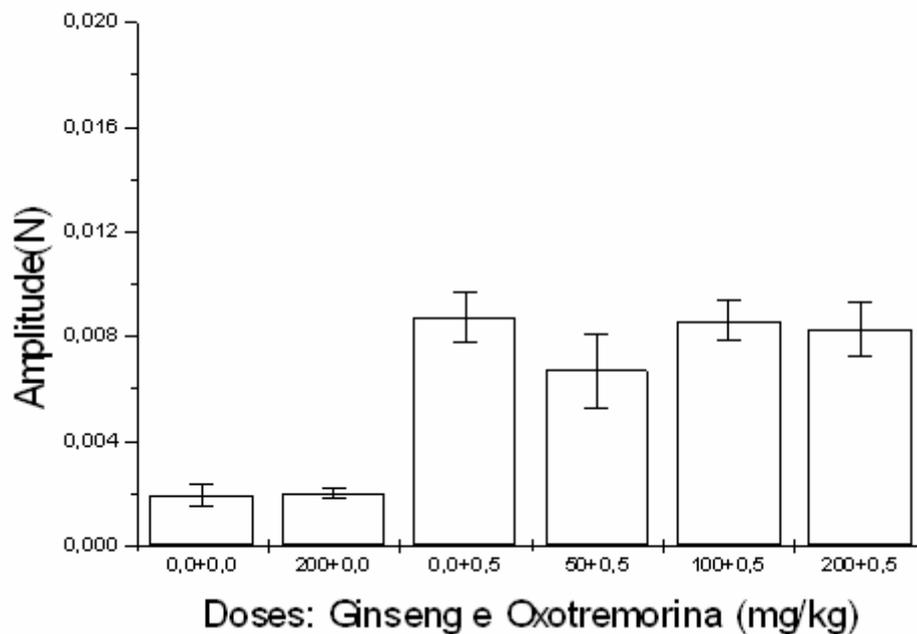


Figura 12: Gráfico da amplitude do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.) em ratos Wistar após terem sido pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano, (v.o.): 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg (n=8, cada grupo) durante 7 dias e, no oitavo dia foi administrada a OXO. Nos grupos controles: OXO 0,5mg/kg (n=6), veículo (n=6) e ginseng (n=5), foram administrados, respectivamente, OXO, veículo e ginseng. O tremor foi registrado durante 10 minutos em sistema computadorizado e em seguida sua amplitude foi avaliada. As barras representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo (vs controle OXO).

A figura 13 apresenta os dados obtidos para a freqüência do tremor após tratamento com 0,5mg/kg de OXO em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento subcronico (7 dias) com ginseng americano não reduziu significativamente ($p>0,05$) a freqüência do tremor induzido pela OXO quando comparados com o respectivo controle.

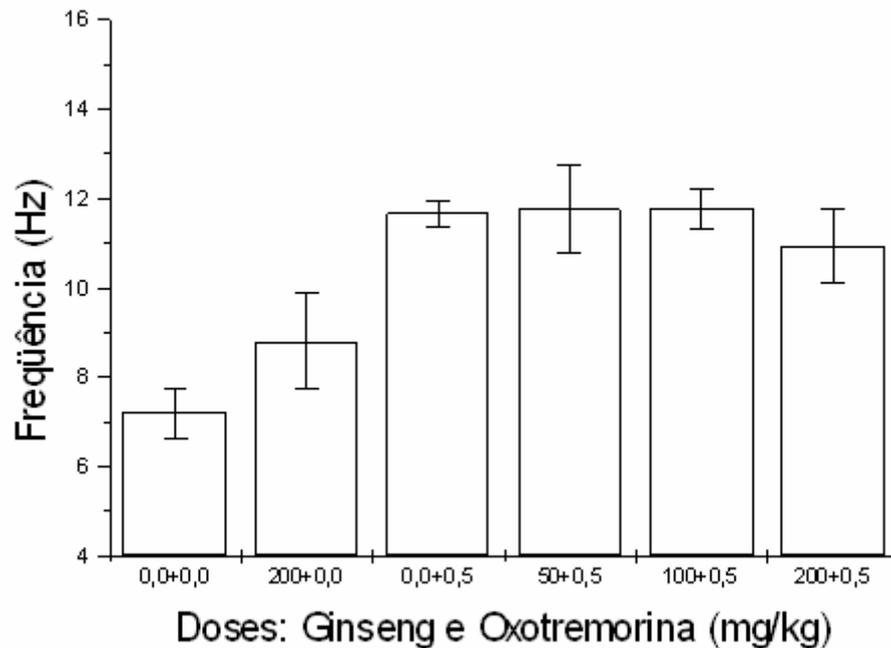


Figura 13: Gráfico da frequência do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.) em ratos Wistar após terem sido pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano, (v.o.): 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg (n=8, cada grupo) durante 7 dias e, no 8 dia foi administrada a OXO. Nos grupos controles: OXO 0,5mg/kg (n=6), veículo (n=6) e ginseng (n=5), foram administrados, respectivamente, OXO, veículo e ginseng. O tremor foi registrado durante 10 minutos em sistema computadorizado e em seguida sua frequência foi avaliada. As barras representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo (vs controle OXO).

4.2.1 - Influência do pré-tratamento subcronico com ginseng americano sobre a cinética de indução do tremor da OXO em ratos.

A tabela 6 apresenta os dados da amplitude de tremor induzido pela OXO analisados por intervalos de tempo (0 a 2, 2 a 4, 4 a 6, 6 a 8 e de 8 a 10 minutos) em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento subcronico com ginseng não reduziu significativamente ($p > 0,05$) a amplitude do tremor induzido pela OXO ao longo do tempo quando comparados com o respectivo controle.

Tabela 6

Influência do pré-tratamento subcrônico com ginseng americano sobre a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO

Intervalo	Doses: ginseng americano e OXO (mg/kg)					
	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
0-2	0,0010	0,0012	0,0074	0,0075	0,0080	0,0077
2-4	0,0016	0,0020	0,0106	0,0099	0,0116	0,0121
4-6	0,0018	0,0021	0,0115	0,0088	0,0091	0,0088
6-8	0,0020	0,0026	0,0081	0,0077	0,0078	0,0070
8-10	0,0023	0,0030	0,0065	0,0054	0,0083	0,0073

Oxotremorina (OXO): 0,5mg/kg.

A tabela 7 apresenta os dados da freqüência do tremor induzido pela OXO analisados por intervalos de tempo (0 a 2, 2 a 4, 4 a 6, 6 a 8 e de 8 a 10 minutos) em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento subcronico com ginseng americano não reduziu significativamente ($p>0,05$) a freqüência do tremor induzido pela OXO ao longo do tempo quando comparados com o respectivo controle.

Tabela 7

Influência do pré-tratamento subcronico com ginseng americano sobre a cinética da freqüência do tremor induzido pela OXO.

Intervalo	Doses: ginseng americano e OXO (mg/kg)				
	,0	0,0+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO

amplitude do tremor induzido pela OXO quando comparado com o respectivo controle.

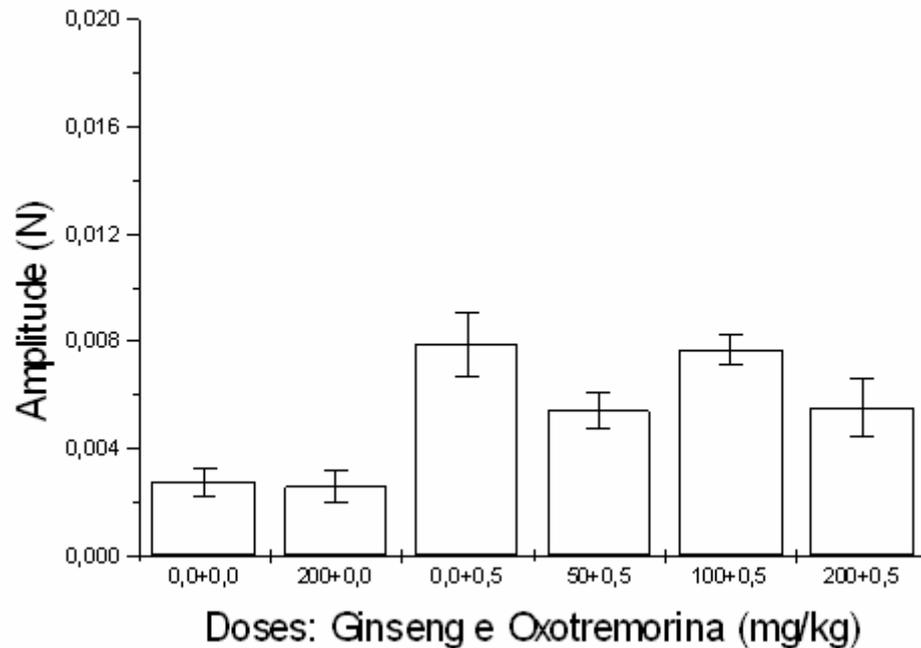


Figura 14: Gráfico da amplitude do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.) em ratos Wistar após terem sido pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano, (v.o.): 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg (n=8, cada grupo) durante 30 dias e, no trigésimo primeiro dia foi administrada a OXO. Nos grupos controles: OXO 0,5mg/kg (n=8), veículo (n=8) e ginseng (n=5), foram administrados, respectivamente, OXO, veículo e ginseng. O tremor foi registrado durante 10 minutos em sistema computadorizado e em seguida sua amplitude foi avaliada. As barras representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo (vs controle OXO).

A figura 15 representa a freqüência do tremor após tratamento com 0,5mg/kg de OXO em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento crônico com ginseng americano não alterou de forma significativa ($p>0,05$) a freqüência do tremor induzido pela OXO quando comparados com o respectivo controle.

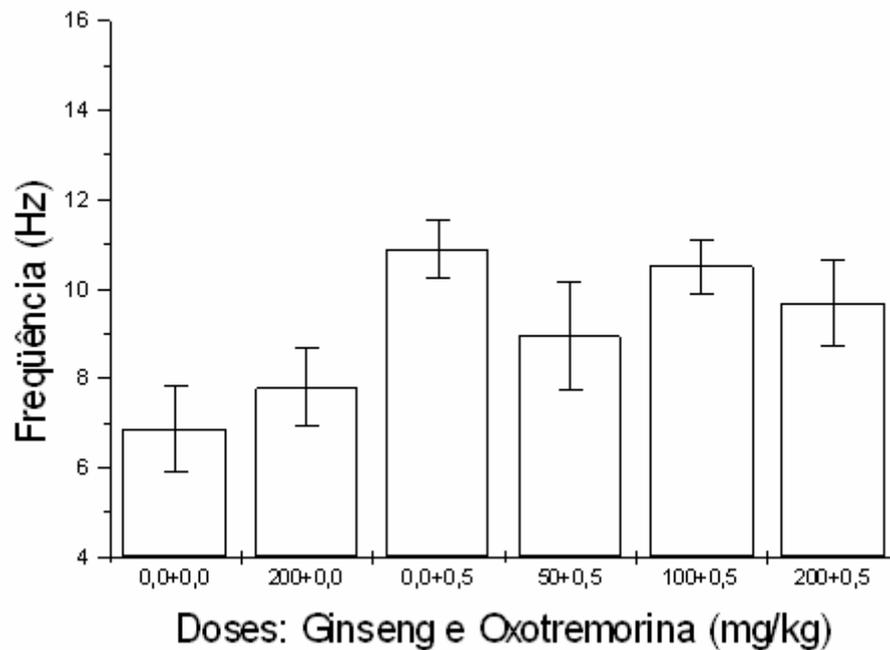


Figura 15: Gráfico da frequência do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.) em ratos Wistar após terem sido pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano, (v.o.): 50,0; 100,0 e 200,0mg/kg (n=8, cada grupo) durante 30 dias e, no trigésimo primeiro dia foi administrada a OXO. Nos grupos controles: OXO 0,5mg/kg (n=8), veículo (n=8) e ginseng (n=5), foram administrados, respectivamente, OXO, veículo e ginseng. O tremor foi registrado durante 10 minutos em sistema computadorizado e em seguida sua frequência foi avaliada. As barras representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo (vs controle OXO).

4.3.1 - Influência do pré-tratamento crônico com ginseng americano sobre a cinética de indução do tremor da OXO.

A tabela 8 representa os dados da amplitude do tremor induzido pela OXO analisados por intervalos de tempo (0 a 2, 2 a 4, 4 a 6, 6 a 8 e de 8 a 10 minutos) em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento crônico com ginseng americano não reduz significativamente ($p > 0,05$) a amplitude do tremor induzido pela OXO ao longo do tempo quando comparado com o respectivo controle.

Tabela 8

Influência do pré-tratamento crônico com ginseng americano sobre a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO.

Intervalo	Doses: ginseng americano e OXO (mg/kg)					
	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
minutos	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
0-2	0,0017	0,0017	0,0058	0,0042	0,0058	0,0053
2-4	0,0032	0,0029	0,0111	0,0065	0,0100	0,0076
4-6	0,0042	0,0031	0,0115	0,0059	0,0096	0,0070
6-8	0,0044	0,0029	0,0081	0,0054	0,0100	0,0058
8-10	0,0040	0,0034	0,0063	0,0046	0,0079	0,0050

Oxotremorina (OXO): 0,5mg/kg

A tabela 9 representa os dados da frequência do tremor induzido pela OXO analisados por intervalos de tempo (0 a 2, 2 a 4, 4 a 6, 6 a 8 e de 8 a 10 minutos) em ratos pré-tratados com diferentes doses de ginseng americano. O pré-tratamento crônico com ginseng americano não reduz significativamente ($p>0,05$) a frequência do tremor induzido pela OXO ao longo do tempo quando comparados com o respectivo controle.

Tabela 9

Influência do pré-tratamento crônico com ginseng americano sobre a cinética da frequência do tremor induzido pela OXO.

Intervalo	Doses: ginseng americano e OXO (mg/kg)					
	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
minutos	0,0+0,0	200+0,0	0,0+OXO	50+OXO	100+OXO	200+OXO
0-2	6,2	6,9	6,4	7,1	7,4	8,2
2-4	8,1	6,6	9,7	9,4	9,5	8,5
4-6	7,1	8,3	10,9	9,3	10,3	10,4
6-8	8,7	8,5	10,5	9,7	11,3	9,6
8-10	8,1	6,0	12,0	9,4	11,0	10,0

OXO: 0,5mg/kg.

4.4 - Avaliação do peso dos ratos tratados cronicamente com ginseng americano

A figura 16 representa a cinética do peso dos ratos tratados cronicamente com diferentes doses de ginseng americano. O tratamento crônico com ginseng americano não alterou significativamente ($p>0,05$) o peso dos grupos de animais quando comparados com o respectivo controle (veículo).

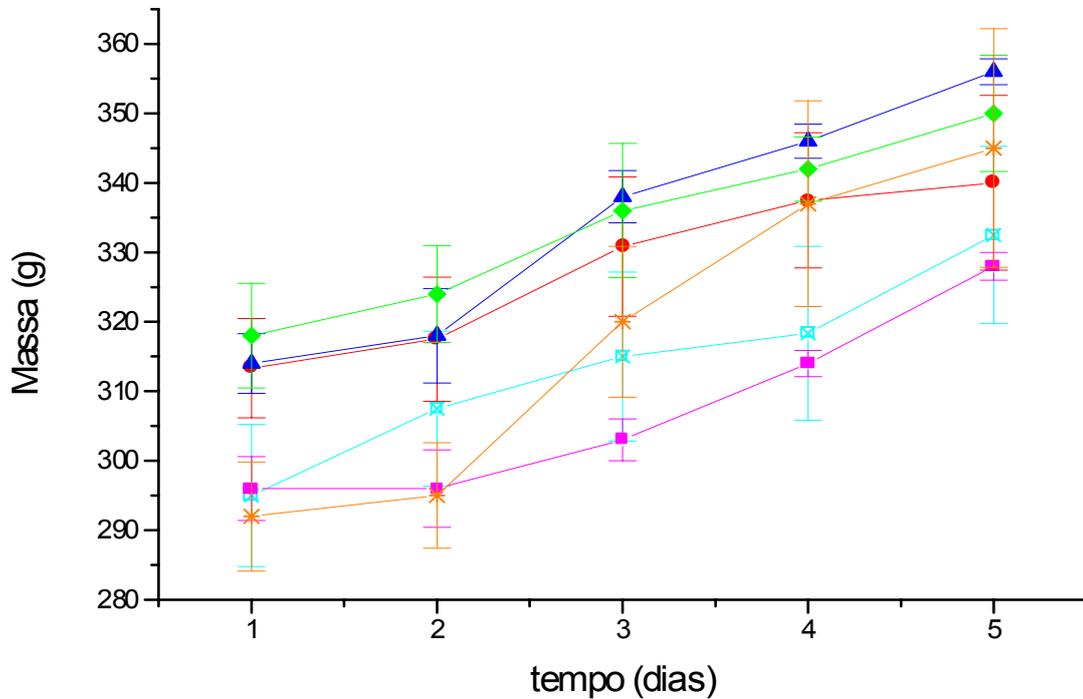


Figura 16: Gráfico de peso dos ratos Wistar tratados cronicamente (30 dias) com diferentes doses de ginseng, (v.o.): 50,0; 100,0 e 200,0 mg/kg (n=8, cada grupo). O peso foi avaliado em diferentes intervalos de tempo (1°, 7°, 14°, 21° e 30° dias). Nos grupos controles oxotremorina e veículo (n= 8, cada) foram administrados veículo e no grupo ginseng (n=5), 200mg/kg da droga. Os pontos representam os valores médios \pm os erros padrões obtidos para cada grupo, onde: controle movimentação (○); controle ginseng (□); controle OXO (△); 50,0+0,5 (☆); 100+0,5 (⊠); 200+0,5 (▽), (vs controle OXO).

Discussão

O *Panax quinquefolium*, em várias doses, diminuiu significativamente a amplitude do tremor induzido pela OXO em experimento agudo (pré-tratamento de 30 min.) alterando sua frequência apenas na dose de 50mg/Kg de ginseng (fig. 11). No entanto, diferentemente do experimento agudo, o pré-tratamento subcrônico (7dias) ou crônico (30 dias), não alterou significativamente a amplitude e frequência

do tremor induzido pela OXO 24h após a última administração de ginseng americano. Algumas hipóteses devem ser consideradas na tentativa de explicar os resultados obtidos.

Dois sistemas de neurotransmissores classicamente reconhecidos como integrando o circuito do tremor parkinsoniano são os sistemas dopaminérgico e o colinérgico (Pisani e cols, 2001; Hamaue e cols, 2000; Minami e cols, 1999). A literatura descreve efeitos da administração de extratos do ginseng, bem como, de ginsenosídeos, sobre estes e outros sistemas de neurotransmissores (Choi e cols, 2002; Sala e cols, 2002; Shim e cols, 2000; Shim e cols, 1999; Wen e cols, 1996; Zhang e cols, 1990). Assim, o tratamento subcrônico (3 dias) aumentou o número de sítios de captação de colina (Benishin, 1992); o tratamento agudo com ginseng ocasionou “down regulation” de receptores nicotínicos (Choi e cols, 2002; Sala e cols, 2002; Choi e cols, 2001); e o tratamento por 5 dias consecutivos com Rg₁ e Rb₁ teria aumentado a sensibilidade dos receptores colinérgicos muscarínicos (Zhang e cols, 1990). Múltiplas administrações do extrato do ginseng reduziram os prejuízos na memória e na aprendizagem induzidos pelo antagonismo dos receptores muscarínicos com a escopolamina (Petkov e cols, 2003; Yamazaki e cols, 2001; Benishin, 1992). A administração aguda do GTS 1h antes da administração de nicotina, inibiu a hiperatividade e a supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, induzida pela nicotina em ratos (Shim e cols, 2000; Kim e cols, 1999; Kim & Kim, 1999). Entretanto, estes efeitos não foram observados com o tratamento crônico com GTS, sugerindo não serem decorrentes de “down regulation” dos receptores dopaminérgicos (Kim e cols, 1999).

Deste modo, nas condições experimentais descritas neste estudo, a ação aguda do *P. quinquefolium*, não reproduzida após administração subcrônica e crônica, sugere que os efeitos do ginseng sobre o tremor não seriam decorrentes de um processo de neuroadaptação de receptores colinérgicos ou dopaminérgicos. O efeito do ginseng parece ser de curto prazo, com possíveis ações a nível sináptico ou indução de alterações na biodisponibilidade da OXO. Kennedy & Scholey (2003), comparando vários efeitos do ginseng no EEG humano observou que administrado de forma aguda, o ginseng parece ser mais ativo, exercendo efeito direto sobre o SNC.

Estudos in vitro mostram que o ginseng pode modular a transmissão nervosa pela diminuição da disponibilidade sináptica dos neurotransmissores (Yuan e cols,

2001; Tsang e cols, 1993). Assim, o extrato de ginseng promoveria inibição dose dependente da captação de GABA, glutamato, DA, NE, e 5-HT em sinaptossomas cerebrais de ratos (Tsang e cols, 1993). Também é atribuído ao GTS a capacidade de modular o sistema dopaminérgico central (Shim e cols, 2000; Shim e cols 1999). Nesse sentido, o GTS inibiu a liberação de DA induzida por drogas de abuso (Shim e cols, 2000, Kim & Kim, 1999; Kim e cols, 1999; Kim e cols, 1996). Além disso, tem sido relatado que o ginsenosídeo Rb₂ (Park e cols, 1984) e o extrato de ginseng em altas doses (Petkov, 1978), diminuíram a atividade da adenilato ciclase.

A formação do fosfato de inositol ([³H]InsPs), mono-, bi- e trifosfato de inositol-[³H] ([³H]InsP1, [³H]InsP2 e [³H]InsP3), não foi inibida pelo tratamento com GTS, em culturas de células, cujo metabolismo do fosfoinosítídeo era ativado pelo receptor muscarínico (Lee e cols, 2003). Porém, o pré-tratamento com GTS, de modo dose-dependente, inibiu a formação [³H]InsP1, [³H]InsP2, e [³H]InsP3-induzida pelo carbacol (Lee e cols, 2003). Os ginsenosídeos Rb₁, Rc, Rd, Re, e Rg₂, não alteraram a formação do [³H]InsPs, enquanto os ginsenosídeos Rb₂, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₁ e Rg₂, inibiram a formação do [³H]InsPs induzida pelo carbacol. Estes resultados sugerem que o efeito inibitório do GTS e dos ginsenosídeos sobre a formação do [³H]InsPs estimulada pelo carbacol em neurônios corticais, possa ser uma das ações farmacológicas do *Panax ginseng* (Lee e cols, 2003). A redução da ação do carbacol, uma droga agonista muscarínica com efeito tremorigênico, pelo ginseng e alguns ginsenosídeos, através da inibição da formação do [³H]InsPs, nos levam a sugerir um mecanismo similar, compatível com a diminuição da amplitude do tremor induzido pela OXO após administração aguda.

Outros mecanismos sinápticos não podem ser descartados como o observado periféricamente, em células cromafínicas bovinas, que expressam receptores colinérgicos nicotínicos, onde os ginsenosídeos inibem a liberação de catecolaminas estimuladas pela acetilcolina (Tachikawa e col, 2003; Tachikawa e cols, 2001; Kudo e cols, 1998), através da inibição do influxo de Na⁺ (Tachikawa e cols, 1999).

Alguns estudos de interação medicamentosa mostram que o ginseng pode provocar diminuição do efeito de outras drogas, como a fenelzina, o álcool (Coon & Ernst, 2002) e o warfarin (Coon & Ernst, 2002; Cupp, 1999). Newall e cols (1996), não recomendam a utilização do ginseng concomitante ao tratamento com

hormônios, estimulantes centrais e antipsicóticos, e, devido a inibição da captação de vários neurotransmissores, com os inibidores da monoamina oxidase (MAO).

Segundo Carai e cols (2000), na medicina coreana o ginseng é utilizado entre outras aplicações, para a intoxicação por álcool. Inicialmente, foi proposto que o ginseng aceleraria o metabolismo do álcool. Lee e cols (1987) observaram que, em indivíduos que haviam consumido *P. ginseng*, o nível sanguíneo de álcool 40 minutos após a última dose, foi 35% mais baixo quando comparado com os indivíduos que não consumiram ginseng. Esta observação levou os autores a sugerirem que o ginseng diminuiria os efeitos indesejáveis do álcool, possivelmente por aumento do seu clearance plasmático. Assim, a diminuição da amplitude de tremor, após pré-tratamento agudo com ginseng, poderia também resultar da menor biodisponibilidade de OXO.

Há poucas pesquisas publicadas sobre a farmacocinética dos ginsenosídeos, sua absorção, distribuição, biotransformação e eliminação (Kennedy & Scholey, 2003). Isto pode ser atribuído ao fato da existência de mais de 7 tipos de ginseng, os quais apresentam mais de 30 tipos de ginsenosídeos, além de outros compostos ativos (Attele e cols, 1999) e, possivelmente, devido a falta de métodos analíticos específicos satisfatórios de detecção das concentrações plasmáticas e teciduais dos mesmos (Kennedy & Scholey, 2003).

Wakabayashi e cols (1997) através da análise de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) observaram que o ginsenosídeo Rb₁ não foi detectado no plasma 24h após sua administração oral. Akao e cols (1998) observaram que quando o ginsenosídeo Rb₁ foi administrado (200mg/kg, v.o.) em ratos, nenhum metabólito foi detectado no plasma, trato intestinal ou fezes, depois de 7 ou 15h da administração. Segundo Chen e cols (1980), a meia vida de eliminação dos ginsenosídeos Rg₁, Re e Rb₂ em coelhos alcançou o máximo de 7,5h.

Os ginsenosídeos Rb₁ e Rb₂ foram pouco metabolizados no estômago de ratos e pouca quantidade de seus derivados hidroperóxidos foram encontrados (Takino, 1994). A quantidade de Rb₁ e Rb₂ absorvida no trato gastrointestinal de ratos foi 0,1 e 3,7% da doses, respectivamente, sendo ambos excretados principalmente na urina (Takino, 1994). O Rb₁ não decomposto, pôde ser absorvido e permaneceu detectável no plasma por 3h, sua excreção ocorrendo depois de 6h (Tawab e cols, 2003). Nenhum produto da degradação do panaxadiol foi encontrado no plasma ou na urina poucas horas após a administração oral, indicando que os ginsenosídeos

são grandemente decompostos no estômago. Pang e cols (2001) observaram que a absorção e eliminação de Rg₃ após a administração oral foi rápida no homem.

Xu e cols (2003) administraram Panax notoginseng (600mg/kg, v.o.) e observaram que a absorção do Rg₁ pelo trato gastrointestinal é mais rápida que do Rb₁ e alcançou a concentração máxima 7,29 mg/ml em uma 1h, enquanto que o Rb₁ foi em 1,5h. Além disso, a biodisponibilidade oral do Rg₁ foi relativamente baixa – 4,35%, e a sua concentração sangüínea diminuiu rapidamente.

Cui e cols (1997) determinaram a quantidade total de protopanaxatriol e protopanaxadiol na urina humana. O resultado mostrou que cerca de 1,2% da dose de ingestão oral dos ginsenosídeos protopanaxatrióis foi recuperada e 0,2% da dose de ginsenosídeos protopanaxadióis.

Cui e cols (1996) usando o método espectrometria de massa-cromatografia gasosa demonstraram a presença de metabólitos de ginsenosídeos em amostras de urina de atletas que tinham consumido ginseng nos últimos dez dias.

Como o ginseng é rapidamente metabolizado e eliminado, o efeito inibitório sobre a amplitude de tremor induzido pela oxotremorina, apenas no pré-tratamento agudo e não 24 horas após a última dose do pré-tratamento subcrônico e crônico, sugere a possibilidade deste efeito estar diretamente relacionado a biodisponibilidade plasmática dos seus princípios ativos.

Estudos foram realizados para avaliar a capacidade dos ginsenosídeos de inibir a atividade da enzima citocromo P450 (CYP), in vitro. Os ginsenosídeos não foram capazes de causar uma inibição significativa da atividade da P450, como é observado com drogas convencionais (Anderson e cols, 2003; Henderson e cols, 1999). No entanto, Anderson e cols (2003) observaram que os ginsenosídeos Rc e Rf, in vitro, aumentaram significativamente a atividade da CYP2C9 e CYP3A4, respectivamente. Estudos in vivo não observaram indução, pelo ginseng, da atividade da CYP3A (Anderson e cols, 2003), e da CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 (Gurley e cols, 2002). Entretanto, He & Edeki (2004) observaram que os ginsenosídeos Rb₁, Rb₂, e Rc são capazes de inibir reações metabólicas mediadas por CYP2C9 e CYP3A4k, enquanto o ginsenosídeo Rd reduziu a potência inibitória da CYP2C9 e CYP3A4, sugerindo que o Rd possa interagir com drogas metabolizadas por estes citocromos. Além disso, Lee e cols (2002) verificaram que o tratamento subcrônico (2 semanas) com ginseng diminuiu em 33% a quantidade de

citocromo P450 induzida pelo 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), um grande indutor do CYP.

Não podemos descartar a possibilidade da redução de amplitude do tremor induzido pela OXO no experimento agudo, decorrer de uma alteração no seu metabolismo, muito embora, esta hipótese implique na obtenção de resultados similares nos experimentos crônicos, o que não ocorreu.

Um fato a ser comentado é o efeito do ginseng-*Panax quinquefolium* sobre a frequência do tremor induzido pela OXO. Enquanto o pré-tratamento agudo com diferentes doses de *Panax quinquefolium* reduziu a amplitude e a frequência do tremor induzido pela OXO (0,5mg/kg, i.p.), a dose de 50,0mg/kg de *Panax quinquefolium*, nas mesmas condições, aumentou a frequência deste tremor (fig.11). Este efeito aparentemente paradoxal é de difícil explicação, principalmente por ocorrer em uma única dose, não se reproduzindo nas doses menores ou maiores do pré-tratamento com *Panax quinquefolium*. Poderíamos justificar este resultado sugerindo que a ação do *Panax quinquefolium* sobre a frequência e amplitude do tremor seja realizada por diferentes mecanismos, visto que o ginseng é composto por diversos componentes ativos (Cicero e cols, 2000; Attele e cols, 1999), sendo que o seu principal composto (ginsenosídeo) apresenta-se em diferentes tipos, exerce múltiplos e particulares efeitos (Coleman e cols, 2003; Kennedy & Scholey, 2003; Yoon e cols, 2003), diferindo consideravelmente na potência, atividade farmacológica e perfil farmacocinético (Kennedy & Scholey, 2003; Attele e cols, 1999). Também poderíamos sugerir que os sistemas que controlariam amplitude e frequência de tremor, poderiam ser regulados por diferentes osciladores biológicos, que sofreriam diferentes ações dos distintos ginsenosídeos. Parece-nos difícil explicar este dado em uma única dose, diante da diminuição da amplitude do tremor observada em várias doses do pré-tratamento com *Panax quinquefolium*. Outros experimentos seriam necessários, por exemplo, estudando uma faixa mais estreita de doses, em torno dos 50,0mg/Kg de *Panax quinquefolium*, para ver se existe uma relação dose-resposta, ou, pelo menos, se o fenômeno se reproduz em mais de uma dose do pré-tratamento.

Outras abordagens mostram que o tratamento com ginseng protegeu ratos de agentes neurotóxicos indutores de parkinsonismo (Van Kampen e cols, 2003), sugerindo-se que os ginsenosídeos exerceriam neuroproteção através do bloqueio

da captação do MPP⁺ altamente seletivo e tóxico à neurônios dopaminérgicos nigroestriatais (Bai e cols, 2002; Li e cols, 2002; Michel & Hefti, 1900), embora, segundo Van Kampen e cols (2003) isto não tenha sido demonstrado. No entanto, a administração crônica de ginseng, diminuindo a resposta inflamatória ao MPP⁺, reduz sua toxicidade e a perda neuronal dopaminérgica após a exposição ao MPTP e MPP⁺, modelos animais de doença de Parkinson (DP) (Van Kampen e cols, 2003).

Recentemente Van Kampen e cols (2003), observou que o ginseng modula vários marcadores bioquímicos reconhecidos como importantes na iniciação e progressão da DP. Embora a fisiopatologia da DP ainda não seja totalmente compreendida, há evidências que sugerem que lesões oxidativas ocasionadas por radicais livres possam estar envolvidas (Foley & Riederer, 2000; Fahn & Cohen, 1992). Assim, estudos pós-mortem revelaram aumento da peroxidação lipídica no SNC de pacientes com DP (Dexter e cols, 1989a). Além disso, os cérebros de parkinsonianos apresentaram diminuição de enzimas antioxidantes vitais (Poirier e cols, 1994; Kish e cols, 1985). A neurodegeneração observada na DP, poderia ser resultante de uma combinação de disfunções mitocondriais, elevação dos níveis de radicais livres e redução dos processos antioxidantes (Van Kampen e cols, 2003).

Radad e cols (2004b) detectaram que os ginsenosídeos Rb₁ e Rg₁ inibiram a excitotoxicidade do glutamato aos neurônios dopaminérgicos, podendo ser então considerados compostos neuroprotetores e neurotróficos. Kim e cols (1998) verificaram que os ginsenosídeos reduzem o influxo de Ca²⁺

Conclusões

1 - O pré-tratamento agudo com ginseng diminui a amplitude do tremor induzido pela OXO em ratos. No entanto, o pré-tratamento com ginseng não alterou a frequência deste tremor, exceto na dose de 50 mg/kg.

2 - O pré-tratamento agudo com ginseng alterou a cinética da amplitude do tremor induzido pela OXO em ratos, enquanto sua frequência não foi reduzida, exceto na dose de 50 mg/kg.

3 - O pré-tratamento subcrônico com ginseng não reduziu a amplitude e a frequência do tremor induzido pela OXO em ratos.

4 - O pré-tratamento subcrônico com ginseng não reduziu significativamente a cinética da amplitude e da frequência do tremor induzido pela OXO em ratos.

5 - O pré-tratamento crônico com ginseng não reduziu a amplitude e a frequência do tremor induzido pela OXO em ratos.

6 - O pré-tratamento crônico com ginseng não reduziu significativamente a cinética da amplitude e da frequência do tremor induzido pela OXO em ratos.

Estes resultados sugerem uma influência do ginseng, quando administrado de forma aguda, nos circuitos tremorigênicos envolvidos na ação da OXO.

Referências Bibliográficas

Abebe, W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 27: 391-401, 2002.

Ábrahám, G.; Sólyom, S.; Csuzdi, E.; Berzsenyi, P.; Ling, I.; Tarnawa, I.; Hámori, T.; Pallagi, I.; Horváth, K.; András, F.; Kapus, G.; Hársing Jr, L.G.; Király, I.; Patthy, M.; Horváth, G. New Non Competitive AMPA Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8: 2127- 2143, 2000.

Ackmann, J. J., Sances, A. Jr.; Larson, S. J., Baker, J. B. Quantitative evaluation of long-term Parkinson tremor. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 24: 49-56, 1977.

Akao, T.; Kanaoka, M.; Kobashi, K. Appearance of compound K, a major metabolite of ginsenoside Rb₁ by intestinal bacteria, in rat plasma after oral administration-measurement of compound K by enzyme immunoassay. *Biol Pharm Bull*, 21: 245–249, 1998.

Almeida, O. M. S.; Santos, R. Triiodothyronine (T₃) modifies cholinergic-induced hypothermia and tremor in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46: 729-732, 1993.

Anderson, .G.D.; Rosito, G.; Mohustsy, M.A.; Elmer, G.W. Drug interaction potential of soy extract and Panax ginseng. *Journal Clinical Pharmacology*, 43(6): 643-8, 2003.

Ang-Lee, M. K.; Moss, J.; Yuan, C.S. Herbal Medicines and Perioperative Care Ginseng. *Jama*, 286 (2): 208-16, 2001.

Assinewe, V. A.; Baum, B. R.; Gagnon, D.; Arnason, J. T. Phytochemistry of Wild Populations of *Panax quinquefolius* L. (North American Ginseng). *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 51: 4549-4553, 2003.

Attele, A. S.; Wu, J. I.; Yuan, C-S. Ginseng Pharmacology Multiple Constituents and Multiple Actions. *Biochemical Pharmacology*, vol.58: 1685-1693, 1999.

Bai, J.; Nakamura, H.; Hattori, I.; Tanito, M.; Yodoi, J. Thioredoxin suppresses 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neurotoxicity in rat PC12 cells. *Neuroscience Letters*, 321(1-2): 81-4, 2002.

Baker, D., Pryce, G., Croxford, J. L., Brown, P., Pertwee, R. G., Huffman, J. W., Layward, L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 404: 84-87, 2000.

Baranov, A. I. Medicinal uses of ginseng and related plants in the Soviet Union: Recent trends in the soviet literature. *Journal of Ethnopharmacology*, 6: 339-353, 1982.

Benishin, C.G. Actions of ginsenoside Rb₁ on choline uptake in central cholinergic nerve endings. *Neurochemistry International*, 21 (1): 1-5, 1992.

Bensky, D.; Gamble, A. A Chinese Herbal Medicine: Materia Medica Eastland Press: Seattle, 1993.

Beuter, A., Edwards, R. Tremor in Cree subjects exposed to methylmercury: a preliminary study. *Neurotoxicology and Teratology*, 20: 581-589, 1998.

Bhattacharya, S.K.; Muruganandam, A.V. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75: 547–555, 2003.

Boose, A., Spieker S., Jentgens, C., Dichgans, J. Wrist tremor: investigation of agonist-antagonist interaction by means of long-term EMG recording and cross-spectral analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 101: 355-363, 1996.

Boyd, W., Lakie, M. Aperiodic tremor of the human finger. *Journal of Physiology*, 380-383, 1986.

Brann, D.W.; Hendry, L.B.; Mahesh, V.B. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 52: 113-133, 1995.

Brekhman, I.I.; Dardymov, I.V. New substances of plant origin which increase nonspecific resitence. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 9: 419-432, 1969a.

Brekhman, I.I.; Dardymov, I.V. Pharmacological investigation of glycosides from Ginseng and Eleutherococcus. *Lloydia*, 32(1): 46-51, 1969b.

Briskin, D.P. Medicinal Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health. *American Society Plant Physiology*, 124: 507–514, 2000.

Bymaster, F.P.; Carter, P.A.; Yamada, M.; Gomeza, J.; Wess, J.; Hamoilton, S.E.; Nathanson, N.M.; Mckinzie, D.L.; Felder, C.C. Role of specific muscarinic receptor subtypes in cholinergic parasymmpathomimetic responses, in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure activity. *European Journal of Neuroscience*, 17: 1403- 1410, 2003.

Bymaster, F.P.; Heath, I.; Hendrix, J.C.; Shannon, H.E. Comparative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*, 267(1): 16-24, 1993.

Carai, M.A.; Agabio, R.; Bombardelli, E.; Bourov, L.; Gessa, G.L.; Lobina, C.; Morazzoni, P; Pani, M.; Reali, R.; Vacca, G.; Colombo, G. Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism. *Fitoterapia*, 71: 38- 42, 2000.

Carlini, E. A. Plants and the central nervous system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75: 501–512, 2003.

Chan, D. K., Mellick, G. D., Hung, W. T., Woo, J. J. Genetic and environmental risk factors and their interactions for Parkinson's disease in a Chinese population. *Journal of Clinical Neuroscience*, 10: 313-315, 2003.

Chappell, J. The genetics and molecular genetics of terpene and sterol origami. *Curr Opin Plant Biol.*, 5(2): 151-7, 2002.

Chen, S.E.; Sawchuk, R.J.; Staba, E.J. American ginseng. III. Pharmacokinetics of ginsenosides in the rabbit. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 5(3):161-8, 1980.

Chen, X.-C.; Chen, Y.; Zhu, Y.G. Protective effect of ginsenoside Rg₁ on MPTP-induced apoptosis in mouse substantia nigra neurons and its mechanisms. *Acth Pharmacol Sin*, 23: 828-34, 2002.

Chen, X.-C.; Zhu, Y.G.; Wang, X.-Z.; Zhu, L.-A.; Huang, C. Protective effect of ginsenoside Rg₁ on dopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *Acta Pharmacol Sin*, 22(8): 673-678, 2001.

Chen, X.-C.; Zhu, Y.G.; Zhu, L.-A.; Huang, C.; Chen, Y.; Chen, L.M.; Fang, F.; Zhou, Y.-C.; Zhao, C.-H. Ginsenoside Rg₁ attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress. *European Journal of Pharmacology*, 473: 1-7, 2003.

Cho, A.K.; Haslett, W.L.; Jenden, D.J. The peripheral actions of oxotremorine, a metabolite of tremorine. *J Pharmacol Exp Ther.*, 138:249-57, 1962.

Choi, S.; Jung, S.-Y.; Kim, C.-H.; Kim, H.S.; Rhim, H.; Kim, S.-C.; Nah, S.-Y. Effect of ginsenosides on voltage-dependent Ca²⁺ channel subtypes in bovine chromaffin cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 74: 75-81, 2001.

Choi, S.; Jung, S.-Y.; Lee, J.-H.; Sala, F.; Criado, M.; Mulet, J.; Valor, L.M.; Sala, S.; Engel, A.G.; Nah, S.-Y. Effects of ginsenosides, active components of ginseng, on nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *European Journal of Pharmacology*, 442: 37- 45, 2002.

Cicero, A.F.G; Bandieri, E.; Arletti, R. Orally administered *Panax notoginseng* influence on rat spontaneous behavior. *Journal of Ethnopharmacology*, 73: 387-391, 2000.

Clement, J. G., Dyck, W. R. Device for quantitating tremor activity in mice: antitremor activity of atropine versus soman- and oxotremorine-induced tremors. *Journal Pharmacological Methods*, 22: 25-36, 1989.

Coleman, C. I.; Hebert, J. H.; Reddy, P. The effects of Panax ginseng on quality of life. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28: 5–15, 2003.

Coon, J.T.; Ernst, E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf*, 25(5): 323-44, 2002.

Cui, J.F.; Bjorkhem, I.; Eneroth, P. Gas chromatographic-mass spectrometric determination of 20(S)-protopanaxadiol and 20(S)-protopanaxatriol for study on human urinary excretion of ginsenosides after ingestion of ginseng preparations. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.*, 689(2): 349-55, 1997.

Cunha, G. M., Farias, P. A., Viana, G. S. Evidence for the involvement of the muscarinic cholinergic system in the central actions of pentoxifylline. *Behavioral Pharmacology*, 13: 149-156, 2002.

Cupp, M.J. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions. *Am Fam Physician.*, 59 (5): 1239-45, 1999.

Darnaudery, M.; Koehl, M.; Piazza, P.V.; Le Moal, M.; Mayo, W. Pregnenolone sulfate increases hippocampal acetylcholine release and spatial recognition. *Brain Res.*, 852 (1): 173-9, 2000.

Davydov, M.; Krikorian, A.D. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *Journal of Ethnopharmacology*, 72: 345-393, 2000.

Decima, E.E. Role of the stretch reflex in Oxotremorine tremor. *Life Science*, 22 (58): 2041-2047, 1996.

Dexter, D.T.; Carter, C.J.; Wells, F.R.; Javoy-Agid, F.; Agid, Y.; Lees, A.; Jenner, P.; Marsden, C.D.; Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 52: 381–389, 1989a.

Di Chiara, G.; Morelli, M.; Consolo, S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: Ach/dopamine? NMDA interactions. *Trends Neurosci*, 17: 228-233, 1994.

Dill, R. E., Dorman, H. L., Nickey, W. M. A simple method for recording tremors in small animals. *Journal of Applied Physiology*, 24: 598-599, 1968.

Dou, D.-Q.; Chen, Y.-J.; Liang, L.-H.; Pang, F.-G.; Shimizu, N.; Takeda, T. Six New Dammarane-type Triterpene Saponins from the Leaves of *Panax Ginseng*. *Chem. Pharm. Bull.*, 49(4): 442- 446, 2001.

Egawa, T.; Mishima, K.; Matsumoto, Y.; Iwasaki, K.; Iwasaki, K.; Fujiwara, M. Rolipram and its optical isomers, phosphodiesterase 4 inhibitors, attenuated the scopolamine-induced impairments of learning and memory in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 75: 275-281, 1997.

Eglen, R.M. Muscarine receptors and gastrointestinal tract smooth muscle function. *Life science*, 68: 2573- 8, 2001.

Elble, R. J., Koller, W. C. Tremor, The Johns Hopkins University Press, London, UK, 1990.

Ernst, E. The Risk–Benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. 4

Fahn, S.; Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurol.*, 32 (6): 804-12, 1992.

Felder, C. C.; Bymaster, F.P.; Ward, J.; DeLapp, N. Therapeutic opportunities for muscarinic receptors in the central nervous system. *J. Med Chem*, 43: 4333-4353, 2000.

Ferreira, S.H. Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil. Organizado por Sérgio H. Ferreira. Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro, 1998.

Filaretov, A. A.; Bogdanova, T. S.; Podvigina, T. T.; Bodganov, A. I. Role of pituitary-adrenocortical system in body adaptation abilities. *Exp Clin Endocrinol.*, 92: 129-36, 1988.

Foley, P.; Riederer, P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol.*, 247: 82-94, 2000.

Fonseca, A.S.; Pereira, F. R.; Santos, R. Validation of a new computerized system for recording and analysing drug-induced tremor in rats. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 46: 137- 143, 2002.

Fournier, A.R.; Proctor, J.T.A.; Gauthier, L.; Khanizadeh, S.; Bèlanger, A.; Gosselin, A.; Dorais, M. Understory light and root ginsenosides in forest-grown *Panax quinquefolius*. *Phytochemistry*, 63: 777–782, 2003.

Frost, J. D. Jr. Triaxial vector accelerometry: a method for quantifying tremor and ataxia. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 25: 17-27, 1978.

Fujishiro, J.; Imanishi, T.; Onozawa, K.; Tsushima. Comparison of the anticholinergic effects of the serotonergic antidepressants, paroxetine, fluvoxamine and clomipramine. *European Journal Pharmacology*, 454: 183-188, 2002.

Fulder, S. The drug that builds Russians. *New Scientist*, 21:576-579, 1980a.

Fulder, S. *The Root of Being. Ginseng and the Pharmacology of Harmony.* Hutchinson, London, 1980b.

Fulder, S.J. Ginseng and the hypothalamic-pituitary control of stress. *Am J Chin Med. Summer*, 9(2): 112-8, 1981.

Gillis, C.N. Panax Ginseng pharmacology: A nitric oxid link? *Biochemic Pharmacol*, 54: 1-8, 1997.

Gingrich, P.M.; Fogel, C. I. Herbal Therapy Use by Perimenopausal Women. *Jognn*, 32(2): 181-9, 2003.

Gomez, J.; Shannon, H.; Kostenis, E.; Felder, C.; Zhang, L.; Brodtkin, J.; Grinberg, A.; Sheng, H.; Wess, J. Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proceeding of Natl. Academy of Science*, 96: 1692-1697, 1999a.

Gomez, J.; Zhang, L.; Kostenis, E.; Felder, C.; Bymaster, F.; Brodtkin, J.; Shannon, H.; Xia, B.; Deng, C-X.; Wess, J. Enhancement of D1 dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M4 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proceeding of Natl. Academy of Science*, 96: 10483-10488, 1999b.

Gross, D.; Shenkman, Z.; Bleiberg, B.; Dayan, M.; Gittelsohn, M.; Efrat, R. Ginseng improves pulmonary functions and exercise capacity in patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*, 57(5-6): 242-246, 2002.

Gurley, B.J.; Gardner, S.F.; Hubbard, M.A.; Williams, D.K.; Gentry, W.B.; Cui, Y.; Ang, C.Y. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.*, 72(3): 276-87, 2002.

Gyllenhaal, C.; Merritt, S.L.; Peterson, S.D.; Block, K.I.; Gochenour, T. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 4, (3): 229–251, 2000.

Hallberg, H.; Almgren, O. Modulation of oxotremorine-induced tremor by central beta-adrenoceptors. *Acta Physiology Scandinavia*, 129: 407-413, 1987.

Hamaue, N.; Yamazaki, N.; Terado, M.; Minami, M.; Ohno, K.; Ide, H.; Ogata, A.; Honma, S.; Tashiro, K. Urinary isatin concentrations in patients with Parkinson's disease determined by a newly developed HPLC-UV method. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.*, 108(1-2): 63-73, 2000.

Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Gilman, A. G. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill, New York, USA, 2001.

He, N.; Edeki, T. The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am J Ther.*, 11(3): 206-12, 2004.

Henderson, G.L.; Harkey, M.R.; Gershwin, M.E.; Hackman, R.M.; Stern, J.S.; Stresser, D.M. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci.*, 65(15): 209-14, 1999.

Hiai, S.; Yokoyama, H.; Oura, H.; Kawashima, Y. Evaluation of corticosterone secretion-inducing activities of ginsenosides and their prosapogenins and sapogenins. *Chem Pharm Bull*, 31(1): 168-74, 1983.

Hiai, S.; Yokoyama, H.; Oura, H.; Yano, S. Stimulation of pituitary-adrenocortical system by ginseng saponin. *Endocrinol Jpn*, 26: 661-665, 1979.

Himi, T.; Saito, H.; Nishiyama, N. Effect of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures. *Chem. Pharm. Bull.*, 37: 481–484, 1989.

Hu, S.; Concha, C.; Lin, F.; Waller, K. P. Adjuvant effect of ginseng extracts on the immune responses to immunization against *Staphylococcus aureus* in dairy cattle. *Veterinary Immunology and immunopathology*, 91: 29-37, 2003.

Hu, W-W.; Yao, H.; Zhong, J-J. Improvement of *Panax notoginseng* Cell Culture for Production of Ginseng Saponin and Polysaccharide by High Density Cultivation in Pneumatically Agitated Bioreactors. *Biotechnol. Prog.*, 17: 838-846, 2001.

Huang, K.C. The Pharmacology of Chinese herbs. CRC Press, Boca Raton, FL, 1999.

Ioannides, C. Topics in Xenobiochemistry. Phamocokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica*, 32(6): 451-478, 2002.

Jiang, K.Y.; Qian, Z.N. Effects of *Panax notoginseng* saponins on posthypoxic cell damage of neurons in vitro. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. (5): 399-402, 1995.

Kanga, K.S.; Kanga, B.C.; Leea, B.J; Chea, J.H; Lia, G. X.; Troskob, G.E.; Lee, Y.S. Preventive effect of epicatechin and ginsenoside Rb2 on the inhibition of gap junctional intercellular communication by TPA and H2O2. *Cancer Letters*, 152: 97-106, 2000.

Kelly, G. S. Nutricional and Botanical Interventions to Assist with the adaptation to Stress. *Alternative Medicine Rewiew*, 4 (4): 249-265, 1999.

Kelly, G. S. *Rhodiola rosea*: A possible Plant Adaptogen. *Alternative Medicine Rewiew*, 6 (2): 293-302, 2001.

Kennedy, D.; Scholey, A. B. Ginseng: potential for the enhancement of cognitive performance and mood. *Pharmacol Biochem Behav*, 75(3): 687-700, 2003.

Kim, H.S.; Kang, J.G.; Oh, K.W. Inhibition by ginseng total saponin of the development of morphine reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Gen Pharmacol.*, 26(5): 1071-6, 1995.

Kim, H.S.; Kim, K-S. Inhibitory effects of ginseng total saponin on nicotine-induced hyperactivity, reverse tolerance and dopamine receptor. *Behavioural Brain Research*, 103: 55-61, 1999.

Kim, H.S.; Kim, K-S.; Oh, K-W. Ginseng total saponin inhibits nicotine-induced hyperactivity and conditioned place preference in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 66: 83-90, 1999.

Kim, W. Y.; Kim, J.M.; Han, S. B.; Lee, S. K.; Kim, N.D.; Park, M. K.; Kim, C.K.; Park, J.H. Steaming of Ginseng at High Temperature Enhances Biological Activity. *J. Nat. Prod.*, 63: 1702-1704, 2000.

Kim, Y.C.; Kim, S.R.; Markelonis, G.J.; Oh, T.H. Ginsenosides Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration. *J Neuroscience Research*, 15; 53(4): 426-32, 1998.

Kish, S.J, Morito, C.; Hornykiewicz, O. Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *Neuroscience Letters*, 58 (3): 343-6, 1985.

Kitts, D. D.; Wijewickreme, A.N.; Hu, C. Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Mol Cell Biochem.*, 203(1-2): 1-10, 2000.

Kocis, J.J.; Welch, R.M. *Pharmacologist*, 2: 87, 1960.

Koller, E.A.; Studer, R.; Gerber, H.; Stussi, E. The effect of propranolol on whole-body microvibrations during examination stress. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*, 55(3): 307-14, 1986.

Korezyn, A.D.; Eshel, Y. Abolition of oxotremorine effects by L-DOPA pretreatment. *Neuropharmacology*, 18: 60 – 3, 1979.

Kudo, K.; Tachikawa, E.; Kashimoto, T.; Takahashi, E. Properties of ginseng saponin inhibition of catecholamine secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *Eur J Pharmacol*, 341(2-3): 139-44, 1998.

Lam, S.K.; Ng, T.B. Isolation of a small chitinase-like antifungal protein from *Panax notoginseng* (sanchi ginseng) roots. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33: 287-292, 2001.

Lee, F.C.; Ko, J.H.; Park, J.K.; Lee, J.S. Effects of Panax ginseng on blood alcohol clearance in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 14(6): 543-6, 1987.

Lee, J.H.; Choi, S.; Kim, J.H.; Kim, J.K.; Kim, J.I.; Nah, S.Y. Effects of ginsenosides on carbachol-stimulated formation of inositol phosphates in rat cortical cell cultures. *Neurochemistry Research*, 28(9): 1307-13, 2003.

Li, B.; Duysen, E.G.; Volpicelli-Daley, L.A.; Levey, A.I.; Lockridge, O. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor function in acetylcholinesterase Knockout mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74: 977- 986, 2003.

Li, J.Q.; Zhang, J.T. Effects of age and ginsenoside Rg₁ on membrane fluidity of cortical cells in rats. *Yao Xue Xue Bao*, 32(1): 23-7, 1997.

Li, X.J.; Gu, J.; Lu, S.D.; Sun, F.Y. Melatonin attenuates MPTP-induced dopaminergic neuronal injury associated with scavenging hydroxyl radical. *J Pineal Res.*, 32(1): 47-52, 2002.

Liao, B.; Newmark, H.; Zhou, R. Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb₁ and Rg₁ on spinal cord neurons in vitro. *Exp Neurol.*, 173(2): 224-34, 2002.

Lim, J. H., Wen, T.- C.; Matsuda, S.; Tanaka, J.; Maeda, N.; Peng, H.; Aburaya, J.; Ishihara, K.; Sakanaka, M. Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb₁, a main ingredient of ginseng root. *Neuroscience Research*, 28: 191-200, 1997.

Liu, D.; Li, B.; Liu, Y. Attele, A.S.; Kyle, J.W.; Yuan, C-S. Voltage-dependent inhibition of brain Na⁺ channels by American ginseng. *European Journal Pharmacology*, 413: 47-54, 2001.

Liu, Z-Q.; Luo, X-Y.; Sun, Y.X.; Chen, Y.P.; Wang, X.C. Can ginsenosides protect human erythrocytes against free-radical-induced hemolysis? *Biochimica Biophysica Acta*, 1572: 58– 66, 2002.

MacLennan, A.H.; Wilson, D.H.; Taylor, A.W. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Prev Med.*, 35(2): 166-73, 2002.

Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R.V.A.; Faber, K. Chemoenzymatic Asymmetric Total Syntheses of Antitumor Agents (3*R*,9*R*,10*R*)- and (3*S*,9*R*,10*R*)-Panaxytriol and (*R*)- and (*S*)-Falcarinol from *Panax ginseng* Using an Enantioconvergent Enzyme-Triggered Cascade Reaction. *J Org Chem*, 67(26): 9115-21, 2002.

Meck, W.H.; Williams, C.L. Choline supplementation during prenatal development reduces proactive interference in spatial memory. *Brain Res Dev Brain Res.*, 118(1-2): 51-9. 1999.

Michel PP, Hefti F. Toxicity of 6-hydroxydopamine and dopamine for dopaminergic neurons in culture. *J Neurosci Res.*, 26(4): 428-35, 1990.

Min, Y.-K.; Chung, S.-H.; Lee, J.S.; Kim, S.-S.; Shin, H.-D.; Lim, B.-V.; Shin, M.-C.; Jang, M.-H.; Kim, E.-H.; Kim, C.-J. Red Ginseng Inhibits Exercise-Induced Increase in 5-Hydroxylase Expression in Dorsal Raphe of Rats. *J Pharmacol Sci*, 93: 218-221, 2003.

Minami, M.; Hamaue, N.; Endo, T.; Hirafuji, M.; Terado, M.; Ide, H.; Yamazaki, N.; Yoshioka, M.; Ogata, A.; Tashiro, K. [Effects of isatin, an endogenous MAO inhibitor, on dopamine (DA) and acetylcholine (ACh) concentrations in rats]. *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, 1: 186-191, 1999.

Mitsuda, M.; Nomoto M, Iwata S. Effects of beta-blockers and nifedipine on oxotremorine-induced tremor in common marmosets. *Jpn J Pharmacol.* 81(2): 244-6, 1999.

Miwa, H.; Nishi, K.; Fuwa, T.; Mizuno, Y. Differential expression of c-fos following administration of two tremorigenic agents: harmaline and oxotremorine. *Neuroreport*, 3(11): 2385- 90, 2000.

Mizumaki, Y.; Kurimoto, M.; Hirashima, Y.; Nishijima, M.; Kamiyama, H.; Nagai, S.; Takuku, A.; Sugihara, K.; Shimizu, M.; Endo, S. Lipophilic fraction of Panax ginseng induces neuronal differentiation of PC12 cells and promotes neuronal survival of rat cortical neurons by protein Kinase C dependent manner. *Brain Research*, 950: 254-260, 2002.

Nah, J.J.; Hahn, J.H.; Chung, S.; Choi, S.; Kim, Y.I.; Nah, S.Y. Effect of ginsenosides, active components of ginseng, on capsaicin- induced pain-related behavior. *Neuropharmacology*, 39: 2180-2184, 2000.

Nah, S.Y.; Park, N.J.; McCleskey, E.W. A trace component of ginseng that inhibits Ca²⁺ channels through a pertussis toxin-sensitive G protein. *Proc Natl Acad Sci*, 92: 8739-8743, 1995.

Nemmani, K.V.S.; Ramarao, P. Ginseng total saponin potentiates acute U-50,488H-induced analgesia and inhibits tolerance to U-50, 488H-induced analgesia in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72: 1-6, 2002.

Ng, T.B.; Wang, H. Panaxagin, a new protein from Chinese ginseng possesses anti-fungal, anti-viral, translation-inhibiting and ribonuclease activities. *Life Sciences*, 68: 739–749, 2001.

Nicol, R. W.; Yousef, L.; Traquair, J.A.; Bernards, M. A. Ginsenosides stimulate the growth of soilborne pathogens of American ginseng. *Phytochemistry*, 64: 257–264, 2003.

Nishiyama N, Cho SI, Kitagawa I, Saito H. Malonylginsenoside Rb1 potentiates nerve growth factor (NGF)-induced neurite outgrowth of cultured chick embryonic dorsal root ganglia. *Biol Pharm Bull.*, 17(4): 509-13, 1994.

Nocerino, E.; Amato, M.; Izzo, A. A. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*, 71: 1-5, 2000.

Odani, T.; Ushio, Y.; Arichi, S. The effect of ginsenosides on adrenocorticotropin secretion in primary culture of rat pituitary cells. *Planta Medica*, 3: 177-179, 1986.

Ota T, Fujikawa-yamamoto K, Zong ZP, Yamazaki M, Odashima S, Kitagawa I, Abe H, Arichi S. Plant-glycoside modulation of cell surface related to control of differentiation in cultured B16 melanoma cells. *Cancer Res.*, 47(14): 3863-7, 1987.

Pang H, Wang HL, Fu L, Su CY. [Pharmacokinetic studies of 20(R)-ginsenoside RG3 in human volunteers]. *Yao Xue Xue Bao*, 36(3): 170-3, 2001.

Park, I.W.; Lee, Y.Y.; Lee, S.S.; Seo, K.L.; Chan, M.K. The reciprocal effects of several ginsenosides on the adenylate cyclase and guanylate cyclase. In: Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, editor. Proceedings the 4th International Ginseng Symposium, Tacjon, 107, 1984.

Pereira, F. R., Santos, R. Sistema para Análise Espectral do Tremor Experimental Induzido por Drogas em Ratos. *Revista Brasileira de Engenharia - Caderno de Engenharia Biomédica*, 14, 65-73, 1998.

Petkov, V. Effect of ginseng on the brain biogenic monoamines and 3'5'-AMP system. Experiments on rats. *Arzeimittelforschung*, 28: 388-393, 1978.

Petkov, V.D.; Belcheva, S.; Petkov, V.V. Behavioral effects of Ginkgo biloba L., Panax ginseng C.A. Mey. And Gincosan. *Am J Chin Med*, 31 (6): 841-55, 2003.

Petkov, V.D.; Mosharrof, A.H. Effects of standardized ginseng extract on learning, memory and physical capabilities. *Am J Chin Med*, 15(1-2): 19-29, 1987.

Petkov, W. [Pharmacology of the drug *Panax ginseng*.] *Arzneimittelforschung*, 9(5): 305-11, 1959.

Pisani, A.; Bonsi, P.; Picconi, B.; Tolu, M.; Giacomini, P.; Scarnati, E. Role of tonically-active neurons in the control of striatal function: cellular mechanism and behavioral correlates. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat*, 25: 211-230, 2001.

Poirier, J.; Dea, D.; Baccichet, A.; Thiffault, C. Superoxide dismutase expression in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.*, 738: 116-20, 1994.

Quock, R. M., Lucas, T. S. Potentiation by naloxone of the anti-oxotremorine effect of L-DOPA. *European Journal of Pharmacology*, 25: 193-198, 1983.

Radad, K.; Gille, G.; Moldzio, R.; Saito, H.; Ishige, K.; Rausch, W.-D. Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on survival and neurite growth of MPP⁺-affected mesencephalic dopaminergic cells. *J Neural Transm*, 111: 37-45, 2004a.

Radad, K.; Gille, G.; Moldzio, R.; Saito, H.; Rausch, W.-D. Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on mesencephalic dopaminergic cells stressed with glutamate *Brain Research*, 1021: 41– 53, 2004b.

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

Representação da planta do *Panax ginseng*. Disponível em: <www.nysm.nysed.gov/nhc/forwards2002.html> Acesso em: 05 de outubro de 2004.

Rhim, H.; Kim, H.; Lee, D.Y.; Oh, T.H.; Nah, S.-Y. Ginseng and ginsenoside Rg₃, a newly identified active ingredient of ginseng, modulate Ca²⁺ channel currents in rat sensory neurons. *European Journal of Pharmacology*, 436: 151-158, 2002.

Rivera, E.; Hu, S.; Concha, C. Ginseng and aluminium hydroxide act synergistically as vaccine adjuvants. *Vaccine* 21: 149-1157, 2003.

Rudakewich, M.; Ba, F.; Benishin, C.G. Neurotrophic and neuroprotective actions of ginsenosides Rb₁ and Rg₁. *Planta Med*, 6: 533-537, 2001.

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

Sala, F.; Mullet, J.; Choi, S.; Jung, S-Y.; Nah, S-Y.; Rhim. H.; Valor, L.M.; Criado, M.; Sala, S. Effects of Ginsenosides Rg₂ on human neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301 (3): 1052-1059, 2002.

Sanchez C, Meier E. Central and peripheral mediation of hypothermia, tremor and salivation induced by muscarinic agonists in mice. *Pharmacol Toxicol*, 72: 262- 7, 1993.

Santos, R., Carlini, E. A. Central responses to cholinergic drugs of REM sleep deprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29, 217-221, 1988.

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

Selye, H. Studies on adaptation. *Endocrinology*, 21 (2): 169-188, 1937.

Selye, H. The evolution of the stress concept. *Am Sci.*, 61(6): 692-9, 1973.

Shim I, Javid JI, Kim SE. Effect of ginseng total saponin on extracellular dopamine release elicited by local infusion of nicotine into the striatum of freely moving rats. *Planta Medica*, 66(8): 705-8, 2000b.

Shim, I.S.; Won, J.S.; Lee, J.K.; Song, D.K.; Kim, S.E.; Huh, S.O.; Kim, Y.H.; Suh, H.W. Modulatory effect of ginseng total saponin on dopamine release and tyrosine hydroxylase gene expression induced by nicotine in the rat. *J Ethnopharmacol.* 70(2): 161-9, 2000a.

Sievenpiper, J.L.; Arnason, J. T.; Leiter, L. A.; Vuksan, V. Variable effects of American ginseng: a batch of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) with a depressed ginsenoside profile does not affect postprandial glycemia. *European Journal of Clinical Nutrition*: 57, 243–248, 2003.

Smolinski, A. T.; Pestka, J. J. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb₁ (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food and Chemical Toxicology*, 41: 1381–1390, 2003.

Soldati, F.; Sticher, O. HPLC separation and quantitative determination of ginsenosides from *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium* and from ginseng drug preparations. *Planta Medica*, 39: 348-357, 1980.

Subiza, J.; Subiza, J.L.; Escribano, P.M. Hinojosa, M.; Garcia, R.; Jerez, M.; Subiza, E. Occupational asthma caused by Brazil ginseng dust. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 88:731-736, 1991.

Tachikawa, E.; Kudo, K.; Harada, K.; Kashimoto, T.; Miyate, Y.; Kakizaki, A.; Takahashi, E. Effects of ginseng saponins on responses induced by various receptor stimuli. *Eur J Pharmacol*, 369: 23-32, 1999.

Tachikawa, E.; Kudo, K.; Hasegawa, H.; Kashimoto, T.; Sasaki, K.; Miyazaki, M.; Taira, H.; Lindstrom, J.M. In vitro inhibition of adrenal catecholamine

secretion by steroidal metabolites of ginseng saponins. *Biochem Pharmacol.*, 66(11): 2213-21, 2003.

Tachikawa, E.; Kudo, K.; Nunokawa, M.; Kashimoto, T.; Takahashi, E.; Kitagawa, S. Characterization of ginseng saponin ginsenoside-Rg(3) inhibition of catecholamine secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *Biochem Pharmacol.*, 62(7):943-51, 2001.

Takagi, K.; Saito, H.; Tsuchiya, M. Pharmacological studies of Panax Ginseng root: pharmacological properties of a crude saponin fraction. *Jpn J Pharmacol*, 22(3): 339-46, 1972.

Takino, Y. [Studies on the pharmacodynamics of ginsenoside-Rg₁, -Rb₁ and -Rb₂ in rats]. *Yakugaku Zasshi.*, 114(8): 550-64, 1994.

Tawab, M.A.; Bahr, U.; Karas, M.; Wurglics, M.; Schubert-Zsilavecz, M. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. *Drug Metab Dispos.* 31(8): 1065-71, 2003.

Toda, N.; Ayajiki, K.; Fujioka, H.; Okamura, T. Ginsenoside potentiates NO-mediated neurogenic vasodilatation of monkey cerebral arteries. *Journal of Ethnopharmacology*, 76: 109–113, 2001.

Tohda, C.; Matsumoto, K.Z.; Meselhy, R.; Komatsu, K. Axonal and Dendritic Extension by Protopanaxadiol-Type Saponins From Ginseng Drugs in SK-N-SH Cells. *Jpn. J. Pharmacol.*, 90: 254-262, 2002.

Tsai, S. C.; Chiao, Y. C.; Lu, C. C.; Wang, P. S. Stimulation of the Secretion of Luteinizing Hormone by Ginsenoside-Rb₁ in Male Rats. *Chinese Journal of Physiology*, 46(1): 1-7, 2003.

Tsang, D.; Yeung H.W.; Tso, W.W.; Peck, H. Ginseng saponins: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. *Planta Medica*, 3: 221-224, 1985.

Tsang, D.; Yeung, H.W.; Tso, W.W.; Peck, H.; Lay, W.P. Effects of saponins isolated from ginseng on the uptake of neurotransmitter in rat brain synaptosomes. *Neuroscience Letters*, 12: 20, 1993.

Van Kampen, J.; Robertson, H.; Hagg, T.; Drobitch, R. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 184: 521–529, 2003.

Vuksan, V.; Sievenpiper, J.L.; Wong, J.; Xu, Z.; Beljan-Zdravkovic, U.; Arnason, J.T.; Assinewe, V.; Stavro, M.P.; Jenkins, A.L.; Leiter, L.A.; Francis, T. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*, 73: 753-8, 2001a.

Vuksan, V.; Sievenpiper, J.L.; Xu, Z.; Wong, E.Y.Y.; Jenkins, A.L.; Beljan-Zdravkovic, U.B.; Leiter, L.A.; Josse, R.G.; Stavro, M.P. Konjac-Mannan and American Ginseng: Emerging Alternative Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, 20, (5): 370–380, 2001b.

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

Wakabayashi, C.; Hasegawa, H.; Murata, J.; Saiki, I. In vivo antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration. *Oncol Res*, 9(8): 411-7, 1997.

Wang, G., Fowler, S. C. Concurrent quantification of tremor and depression of locomotor activity induced in rats by harmaline and physostigmine. *Psychopharmacology*, 158: 273-280, 2001.

Wang, H.; Actor, J.K.; Indrigo, J.; Olsen, M.; Dasgupta, A. Asian and Siberian ginseng as a potential modulator of immune function: an in vitro cytokine study using mouse macrophages. *Clinica Chimica Acta*, 327 (1-2): 123–128, 2003.

Wang, N.; Orr-Urtreger, A.; Chapman, J.; Rabinowitz, R.; Korezyn, A.D. Nicotinic acetylcholine receptor 5 subunits modulate oxotremorine-induced salivation and tremor. *Journal of Neurological Sciences*, 222: 87-91, 2004.

Weinstock, M., Zavadil, A. P., Rosin, A. J., Chiueh, C. C., Kopin, I. J. The role of peripheral catecholamines in oxotremorine tremor in the rat and its antagonism by *beta* adrenoceptor blocking agent. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 206: 91-96, 1978 .

Wen, T.-C.; Yoshimura, H.; Matsuda, S.; Lim, J-H.; Sakanaka, M. Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with 5-minute forebrain ischemia. *Acta Neuropathol.* 91: 15-22, 1996.

Wu, J. Y.; Zhong, J. J. Production of ginseng and its bioactive components in plant cell culture: current technological and applied aspects. *J. Biotechnol.* 68: 89-99, 1999.

Xu, Q.F.; Fang, X.L.; Chen, D.F. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb₁ and Rg₁ from *Panax notoginseng* in rats. *J Ethnopharmacol.*, 84(2-3): 187-92, 2003.

Yamazaki, M.; Hirakura, K.; Miyachi, Y.; Imakura, K.; Kita, M.; Chiba, K.; Mohri, T. Effect of Polyacetylenes on the Neurite Outgrowth of Neuronal Culture Cells and Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 24 (12): 1434-1436, 2001.

Yeh, G. Y.; Eisenberg, D. M.; Kaptchuk, T.J.; Phillips, R.S. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Care*, 26 (4): 1277-94, 2003.

Yoon, M.; Lee, H.; Jeong, S.; Kim, J-J; Nicol, C.J.; Nam, K.W.; Kim, M.; Cho, B.G.; Oh, G.T. Peroxisome proliferators-activated receptor is involved in the regulation of lipid metabolism by ginseng. *British Journal of pharmacology*, 138: 1295-1302, 2003.

Yoon, S.-R.; Nah, J.-J.; Shin, Y.-H.; Kim, S.-K.; Nam, K.-Y.; Choi, H.-S.; Nah, S.-Y. Ginsenosides induces differential antinociception and inhibit substance P induced-nociceptive response in mice. *Life Sci*, 62: 319-325, 1998.

Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Kashima, Y.; Ninomiya, K.; Matsuda, H. Structures of new dammarane-type Triterpene Saponins from the flower buds of *Panax notoginseng* and hepatoprotective effects of principal Ginseng Saponins. *J Nat Prod*, 66(7): 922-7, 2003.

Yoshikawa, M.; Murakami T, Yashiro K, Yamahara J, Matsuda H, Saijoh R, Tanaka O. Bioactive saponins and glycosides. XI. Structures of new dammarane-type triterpene oligoglycosides, quinquenosides I, II, III, IV, and V, from American ginseng, the roots of *Panax quinquefolium* L. *Chem Pharm Bull*, 46(4): 647-54, 1998.

Youdim, K. A.; Joseph, J. A. A possible emerging role of phytochemicals improving age-related neurological dysfunctions: a multiplicity of effects. *Free Radical Biology & Medicine*, 30(6): 583-594, 2001.

Yuan, C.-S.; Wang, X.; Wu, J. A; Attele, A. S.; Xie, J.-T.; Gu, M. Effects of *Panax quinquefolius* L. on brainstem neuronal activities: Comparison between Wisconsin-cultivated and Illinois-cultivated roots. *Phytomedicine*, 8(3): 178-83, 2001.

Yuan, C-S.; Attele, A.S.; Wu, J.A; Liu, D. Modulation of American ginseng on brainstem GABAergic effects in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 62: 215-222, 1998.

Yun, T-K. *Panax ginseng* – a non-organ-specific cancer preventive? *The Lancet Oncology*, 2(1): 49-55, 2001.

Zhang, J.T.; Qu, Z. W.; Liu, Y. ; Deng, H.L. Preliminary study on anti-amnesic mechanism of ginsenoside Rg₁ and Rb₁. *Chin. Med. J.*, 103: 932-938; 1990.

Zou, K.; Zhu, S.; Meselhy, M.R.; Tohda, C.; Cai, S.; Komatsu, K. Dammarane-Type Saponins from *Panax japonicus* and Their Neurite Outgrowth Activity in SK-N-SH Cells *J. Nat. Prod.*, 65: 1288-1292, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)