

Avanços no Estudo da Atividade Ansiolítica do *Panax ginseng* C. A. Meyer

[Advances in the Study of Anxiolytic Activity of *Panax ginseng* C. A. Meyer]

João Euclides FERNANDES BRAGA, Margareth de Fátima FORMIGA MELO DINIZ & Reinaldo NÓBREGA DE ALMEIDA

Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba. Caixa Postal 5009, CEP 58051-970,
João Pessoa, Paraíba, Brazil.

Contactos | Contacts: João Euclides FERNANDES BRAGA – E-mail address: joaobraga@ccs.ufpb.br

Abstract

To focus on the current evidence on the anxiolytic activity of *Panax ginseng* C.A Meyer. Recent studies showed the anxiolytic effects of the constituents of the roots of this species. Triterpenoid saponins of ginseng known as ginsenosides, are the active chemical components of the roots of this plant likely related to its anxiolytic activity. The interaction of these components with ligands of GABA receptor, increasing its affinity for the receptor, decreased production of mRNA catabolic enzyme (Abat) and this inhibitory neurotransmitter GABA transporter (GAT1) are related events so far to the anxiolytic effect of ginseng. Both the white ginseng and red ginseng have anxiolytic properties.

Keywords: Panax; Ginsenosídes; Saponins; Anxiety; Gamma-Aminobutyric Acid.

Resumo

Estudo enfoca as atuais evidências sobre a atividade ansiolítica do *Panax ginseng* C.A Meyer. Recentes pesquisas evidenciaram os efeitos ansiolíticos dos constituintes das raízes desta espécie. Saponinas triterpenóides de ginseng, conhecidos como ginsenosídeos, são os componentes químicos ativos das raízes desta planta relacionados à sua provável atividade ansiolítica. A interação destes constituintes com ligantes do receptor GABA, aumentando a sua afinidade pelo receptor, a diminuição da produção de RNAm da enzima catabólica (Abat) deste neurotransmissor inibitório e do transportador GABA (GAT1) são eventos relacionados até o momento ao efeito ansiolítico do ginseng. Tanto o ginseng branco como o ginseng vermelho apresentam propriedades ansiolíticas.

Palavras-Chaves: Panax; Ginsenosídeos; Saponinas; Ansiedade; Ácido Gama-aminobutírico;

Recibido | Received: 5 de Abril de 2011.

Aceptado en versión corregida | Accepted in revised form: 15 de Septiembre de 2011.

Publicado en línea | Published online: 30 de Noviembre de 2011.

Este artículo puede ser citado como / This article must be cited as: João Euclides Fernandes Braga, Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, & Reinaldo Nobrega de Almeida. 2011. Avanços no Estudo da Atividade Ansiolítica do *Panax ginseng* C. A. Meyer. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 10(6): 491 – 499

INTRODUÇÃO

O ginseng é um produto natural utilizado há milhares de anos, principalmente em Países orientais como Coreia, China e Japão no tratamento da fadiga, da fraqueza e do estresse físico e mental. Estudos clínicos e experimentais demonstram também a eficácia desta planta no controle de variadas condições patológicas, como diabetes, hipertensão, disfunção erétil e cancer (Kieffer and Pantuso, 2003). É amplamente utilizada do ponto de vista etnofarmacológico para controle da ansiedade.

Como integrante da família *Araliaceae*, o ginseng pertence ao gênero *Panax* que é constituído por 11 espécies que crescem no Hemisfério Norte, na Ásia Oriental, especialmente na Coreia do Norte e no Leste da Sibéria, e na Rússia. Integra o Reino Plantae, Divisão Magnoliophyta, Classe Magnoliopsida e Ordem Apiales (Yuan and Dey, 2001; Coleman et al., 2003).

Típicas de climas frios, as espécies do gênero panax incluem: *Panax notoginseng* (San Qi); *Panax bipinnatifidus* (Seem.) *Panax ginseng* (C.A. Meyer); *Panax japonicus* (C.A. Meyer); *Panax quinquefolius* (C.A. Meyer), *Panax vietnamensis* (Ha Eand Grushv), *Panax wangianum* (Suu), *Panax zingiberensis* (Wu and Feng.), *Panax pseudoginseng* (Wall), *Panax stipuleanatus* (Tsai and Feng), *Panax trifolium* (L.). (Yuan and Dey, 2001; Coleman et al., 2003).

O ginseng asiático (*P. ginseng* C.A. Meyer), o americano (*P. quinquefolius*) e o ginseng japonês (*P. japonicus*) são os tipos de ginseng mais utilizados (Yuan and Dey, 2001; Coleman et al., 2003). Exercem efeitos específicos no corpo, de acordo com cada espécie, mas não diferem muito na composição química (Vuksan et al., 2000; Radad et al., 2006).

Outras espécies de ginseng, citadas na literatura com menor frequência e colhidas nas mais diversas floras do mundo, incluem: o *Eleutherococcus senticosus* (ginseng siberiano), o *Pseudostellaria heterophylla* (Prince ginseng), o *Withania somnifera* (ginseng indiano) e o *Pfaffia paniculata* (ginseng brasileiro) (Vuksan et al., 2000; Radad et al., 2006).

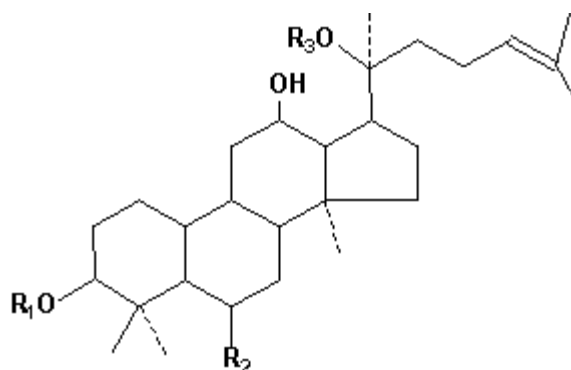
A espécie *P. ginseng* C. A. Meyer apresenta crescimento lento, folhas verdes, frutos vermelhos e raízes robustas de coloração amarela-amarronzada. As raízes são a parte da planta usada medicinalmente, embora os constituintes ativos também estejam presentes em outras partes.

O ginseng é encontrado em duas formas: o ginseng branco e o ginseng vermelho. Eles se

diferenciam levemente na constituição química e no método de processamento da raiz, que resulta em diferentes composições de pigmento. O branco cresce no decorrer de quatro a seis anos. Depois de colhido passa por processo de desidratação e permanece com conteúdo aquoso de aproximadamente 12%. É seco ao ar livre, ao sol, e, por isso, pode conter menos constituintes terapêuticos; esta exposição fornece à raiz uma coloração branco-amarelada. O ginseng vermelho, colhido após seis anos de cultivo, é preparado no vapor, obtendo uma coloração vermelho-amarronzada. Em seguida as raízes são ressecadas. Essa forma de preparo parece prevenir a perda dos ingredientes ativos (Leung et al., 2007).

O ginseng é constituído quimicamente por frações saponinicas, representadas pelos ginsenosídeos, e frações não-saponinicas, que contém vitaminas, minerais, aminoácidos, fenóis, proteínas e polipetídeos. Com relação à fração saponínica cerca de 40 tipos de ginsenosídeos foram identificados como responsáveis pelos efeitos farmacológicos da planta (Rhim et al., 2002; Leung et al., 2007). A estrutura química básica de todos ginsenosídeos é semelhante (Figura 1). Contém um núcleo esteróide com 17 átomos de carbono (ciclopentanoperidrofenantreno) dispostos em quatro anéis. As diferenças no tipo, na posição e no número de moléculas de açúcar ligadas ao glicosídeo nos carbonos C-3 e C-6 são determinantes das características biológicas de cada ginsenosídeo. As frações saponinas podem ser classificadas em três categorias, de acordo com suas diferenças estruturais: o grupo panaxadiol (formado pelos ginsenosídeos Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), o grupo panaxatriol (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) e o grupo do ácido oleanólico (Ro) (Radad et al., 2006).

Figura 1
Estrutura Química do Ginsenosídeo



Muitos mecanismos de ação dos ginsenosídeos permanecem incertos. Entretanto, podem iniciar seus efeitos na membrana plasmática por interagir em múltiplos receptores e também atravessá-la livremente e produzir efeitos por atuação direta no núcleo da célula (Attelle *et al.*, 1999). Os receptores dos hormônios esteróides são apontados como possíveis alvos moleculares do ginseng, respondendo pela atividade celular e fisiológica diversificada desta planta (Yuan and Dey, 2001; Coleman *et al.*, 2003; Leung *et al.*, 2007).

Recentes estudos pré-clínicos evidenciaram o efeito ansiolítico dos constituintes das raízes do ginseng, principalmente da espécie *P. ginseng* C. A Meyer. Os componentes químicos ativos das raízes desta planta relacionados à sua provável atividade ansiolítica são os ginsenosídeos. A interação destes constituintes com o sistema gabaérgico é o caminho mais investigado para identificação do mecanismo de ação envolvido no controle de comportamentos relacionados à ansiedade. A interação de ginsenosídeos com ligantes do receptor GABA, aumentando a sua afinidade pelo receptor, a diminuição da produção de RNAm de enzima catabólica deste neurotransmissor inibitório e do transportador GABA (GAT1) são eventos relacionados até o momento ao efeito ansiolítico do ginseng (Kim *et al.*, 2009; Kitaoka *et al.*, 2009).

Há um significativo avanço nos estudos experimentais que avaliam a atividade ansiolítica do *P. ginseng* e apontam as propriedades ansiolíticas desta espécie. Entretanto, não há, ainda, constatações científicas que atestem os efeitos clínicos desta planta no controle da ansiedade em sua forma patológica (Cha *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2005; Carr *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2009; Kitaoka *et al.*, 2009). Para o progresso das investigações e incremento dos achados faz-se necessário articular os resultados obtidos para direcionamento de novas pesquisas. A partir desta constatação este estudo apresenta evidências experimentais acumuladas na literatura que poderão servir de base para o desenvolvimento de futuras investigações psicofarmacológicas relacionadas ao efeito ansiolítico do *P. ginseng* C. A Meyer.

MÉTODO

Para a realização deste estudo foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, utilizando como fonte artigos indexados pela base de dados Pubmed, Medline, Biological Abstract e Quimical Abstract que abordaram os efeitos relacionados às propriedades

ansiolíticas do *P. ginseng* C. A Meyer no período de 1990 a 2010.

Foram identificados oito artigos que abordam a atividade ansiolítica da planta em modelos experimentais e um estudo clínico, publicados nos últimos 20 anos, considerando tanto as publicações antigas como as mais atuais. Para seleção dos artigos e sua inclusão no estudo foi considerado como critério que o extrato da planta ou seu constituinte em avaliação apresentasse atividade ansiolítica no modelo experimental proposto.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA USO TERAPÊUTICO DO *PANAX GINSENG*

O ginseng é popularmente conhecido como “tônico”, um termo que tem sido substituído por adaptogênico, por ser um agente capaz de aumentar a resistência a estresse físico, químico e biológico e que promove vitalidade, incluindo maior capacidade laborativa, física e mental (Kieffer and Pantuso, 2003).

Embora o ginseng tenha sido estudado há milhares de anos por culturas orientais, só em recentes estudos clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlado foi evidenciado o uso terapêutico da planta. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram os efeitos benéficos do ginseng em uma variedade de condições patológicas: doenças cardiovasculares (Buettner *et al.*, 2006), disfunção erétil (Hong *et al.*, 2002), sintomas do climatério e menopausa (Tode *et al.*, 1999), câncer (Hofseth and Wargovich, 2007), hepatotoxicidade (Radad *et al.*, 2006), processos inflamatórios (Li and Chu, 1997; Hofseth and Wargovich, 2007), na imunidade (Kieffer and Pantuso, 2003; Kaneko and Nakanishi, 2004), além de atuar como antioxidante (Hofseth and Wargovich, 2007).

Efeitos benéficos foram observados mediante o tratamento com as raízes do ginseng no controle da hipertensão arterial e normalização de parâmetros cardiovasculares. Sua eficácia terapêutica também foi evidenciada no controle da disfunção erétil masculina (Hong *et al.*, 2002), no alívio de sintomas como fadiga e insônia associados ao climatério e a menopausa (Tode *et al.*, 1999) e melhora da sobrevida em pacientes com câncer gástrico avançado, durante a fase de quimioterapia pós-operatória (Suh *et al.*, 2002).

O extrato desta raiz demonstrou redução significativa dos casos de infecções das vias aéreas respiratórias por vírus em idosos, em relação ao grupo placebo (McElhaney *et al.*, 2004). Afeta, também, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema imune,

realçando a fagocitose, a atividade das células “natural killer” e a produção de interferon (Kieffer and Pantuso, 2003).

O ginseng vermelho foi capaz de reduzir a resposta dos indivíduos ao estresse associado com ambientes frios e trabalho industrial, quando comparado ao placebo. Esta resposta foi associada com maior resistência ao desenvolvimento de síndromes infecciosas que ocorrem em períodos frios do ano, a melhora do potencial imune e a manutenção da homeostase, que nesse grupo pareceu depender principalmente dos efeitos deste tipo de ginseng no sistema endócrino e autonômico (Kaneko and Nakanishi, 2004).

Alterações psicológicas e melhora de sintomas associados ao *diabetes mellitus* foram observadas pelo tratamento prolongado com o ginseng (Buettner et al, 2006). No entanto, a literatura apresenta resultados controversos em relação às alterações psicológicas e um modesto efeito em relação à sua atividade hipoglicemiante (Kieffer and Pantuso, 2003).

Ingredientes ativos do ginseng podem exercer efeitos benéficos sobre a nocicepção. Diversificados estudos registram o efeito medicinal do ginseng com ênfase particular nos efeitos analgésicos da planta. Em modelos experimentais, constatou-se que o ginseng tem um potencial antinociceptivo central. Este efeito está relacionado à inibição pelos ginsenosídeos dos canais de cálcio e da resposta nociceptiva induzida pela substância P (Braz et al., 2009).

Investigações recentes sugerem que alguns tipos de ginseng podem atuar no sistema nervoso central e nas desordens neurodegenerativas, tais como doença de Parkinson, demência senil e isquemia cerebral (Liao et al., 2002; Radad et al., 2006). O tratamento de culturas celulares corticais com os ginsenosídeos Rb1 e Rg3 reduziu o dano provocado pela rápida exposição destas células ao glutamato. A utilização dos ginsenosídeos inibiu a superprodução do óxido nítrico, responsável pela neurotoxicidade e reduziu o influxo de íons cálcio, promovendo um efeito protetor no sistema nervoso (Kim et al., 1998; Radad et al., 2006).

Não há evidências científicas que atestam a eficácia clínica do *P. ginseng* no tratamento dos transtornos mentais. Entretanto, nos últimos vinte anos observa-se um maior interesse na área da psicofarmacologia pelo estudo dos efeitos das raízes desta planta no sistema nervoso central, especialmente no controle de manifestações associadas à ansiedade

EFEITO ANSIOLÍTICO DO *PANAX GINSENG*: AVANÇOS NOS ESTUDOS EXPERIMENTAIS

A partir da segunda metade do século XX observa-se a intensificação da realização de pesquisas experimentais que investigam as propriedades ansiolíticas do *P. ginseng*. A diversidade de estudos enfoca, de maneira geral, a atividade ansiolítica desta espécie de ginseng enfatizando a identificação dos componentes ativos da planta responsáveis pela suas propriedades ansiolíticas e seus prováveis mecanismos de ação.

Alguns estudos avaliaram o efeito ansiolítico do *P. ginseng* através da análise de seu extrato total ou de frações em variados modelos experimentais:

A provável atividade ansiolítica do ginseng foi investigada inicialmente em ratos e camundongos usando-se modelos experimentais para ansiedade. A administração oral durante cinco dias do ginseng vermelho (50 mg/kg) e ginseng branco (20 mg/kg) demonstrou resultados positivos ao se avaliar parâmetros de ansiedade experimental, quando comparado a ação do diazepam, um conhecido agente ansiolítico, administrado agudamente por via intraperitoneal. Ambas as variedades de ginseng foram efetivas no teste do campo aberto, no teste labirinto em cruz elevado (*plus maze*) e no teste do conflito comportamental. Demonstraram efeito significativo sobre a atividade da enzima monoaminoxidase (MAO), associada a condições como ansiedade e estresse. O Pentilenotetrazol aumenta a atividade desta enzima e este efeito foi atenuado no cérebro de ratos pela infusão destas espécies de ginseng (Bhattacharya e Mitra, 1991).

Os resultados deste estudo demonstraram que o *P. ginseng* tem significativos efeitos comportamentais qualitativamente similares ao do diazepam, porém com menor efeito sedativo, o que lhe confere relativa vantagem. Destaca-se, neste estudo, a diversidade de modelos utilizada e a uniformidade dos achados nestes modelos ao apontarem para atividade ansiolítica do ginseng.

O efeito ansiolítico do ginseng vermelho e do ginseng branco em camundongos também foi comprovada em outro estudo usando-se o modelo experimental *plus maze*. Além disso, o efeito destas espécies de ginseng foi comparado com o do diazepam. Utilizaram-se extratos totais do ginseng vermelho (100 mg/kg) e ginseng branco (25 e 50 mg/kg) e frações butanólicas dos dois tipos (25, 50 e 100 mg/kg do ginseng vermelho e 25 e 50 mg/kg do ginseng branco). A fração butanol do ginseng vermelho (100 mg/kg) aumentou o percentual de

entrada e do tempo de permanência nos braços abertos no teste deste modelo, mas o extrato total do ginseng vermelho e as frações butanólicas do ginseng vermelho (25 e 50 mg/kg) não demonstraram efeito comparado ao grupo controle. Por outro lado, o extrato total do ginseng branco (50 mg/kg) e suas frações butanólicas (25 e 50 mg/kg) aumentaram o percentual de entrada e o tempo de permanência nos braços abertos do modelo experimental (Park *et al.*, 2005).

Os resultados apresentados evidenciam que o ginseng tem efeito ansiolítico, sendo o potencial ansiolítico do ginseng branco maior do que o do ginseng vermelho. O achado fundamental deste estudo reside no fato que a fração saponínica do ginseng teve maior potencial ansiolítico que o extrato total, sugerindo que os ginsenosídeos provavelmente desempenham importante papel na indução dos efeitos ansiolíticos no modelo utilizado.

Vários estudos avaliaram as propriedades ansiolíticas do *P. ginseng* a partir da investigação da atividade ansiolítica de alguns constituintes integrantes de sua fração saponínica:

Os efeitos ansiolíticos dos ginsenosídeos Rb₁, Rg₁, Rg₃-R, Rg₃-S e Rg₅ foram comparados com os do placebo e diazepam. Observou-se que no teste do labirinto em cruz a administração oral isoladamente dos ginsenosídeos Rb₁, Rg₁ e Rg₅ aumentou de maneira significativa tanto a entrada nos braços abertos como o tempo de permanência, comparado aos grupos controle positivo e negativo, indicando uma atividade ansiolítica destes ginsenosídeos (Cha *et al.*, 2005).

Estes ginsenosídeos são os únicos componentes comuns do ginseng branco e do vermelho, sendo menos abundante neste. A observação neste estudo que Rg₃-R, Rg₃-S não apresentaram efeitos ansiolíticos demonstram que é necessária a investigação do potencial ansiolítico de cada saponina de ginseng e sua importância na atividade ansiolítica da planta.

Os ginsenosídeos puros Rb₁ (representante do grupo panaxadiol), Rg₁ (representante do grupo panaxatriol) e Ro (representante do grupo do ácido oleanólico) foram investigados com relação a sua possível atividade ansiolítica. Observou-se que apenas o Rb₁ aumentou a entrada nos braços abertos de modo dose-dependente (Carr *et al.*, 2006). Um aspecto importante deste estudo é que a injeção intraperitoneal do ginsenosídeo Rb₁ produziu respostas agudas que são típicas de drogas ansiolíticas. Em contraste, nenhum dos outros dois tipos de ginsenosídeos

avaliados produziu resultados que diferem daqueles apresentados pelo grupo controle. Estes resultados apontaram que o ginsenosídeo Rb₁ é um dos componentes ansiolíticos ativos das raízes do *P. ginseng*.

Embora este estudo tenha utilizado um representante de cada grupo da fração saponínica decerto são necessários estudos individualizados com outros tipos de ginsenosídeos a fim de constatar a atividade ansiolítica de cada integrante do grupo. Deste modo, não se pode afirmar que integrantes do grupo panaxatriol ou do ácido oleanólico não possuem atividade ansiolítica.

Evidências experimentais apontam que apenas a fração saponínica do *P. ginseng* apresenta propriedades ansiolíticas. Comparados os efeitos da fração saponínica e não-saponínica do *P. ginseng* vermelho sobre o comportamento de camundongos no *plus maze* observou-se significativas diferenças favoráveis à fração saponínica tanto na frequência como no tempo de permanência nos braços abertos neste modelo comportamental (Carr *et al.*, 2006).

Entretanto, em estudo desenvolvido por Elinat e colaboradores (2007) observou-se que o *P. ginseng* não influencia o comportamento em modelos padronizados para ansiedade, depressão e mania, tais como *Plus maze*, teste do nado forçado e teste da hiperatividade induzida por anfetamina. Neste estudo camundongos foram tratados durante três semanas com o extrato de *P. ginseng* em uma dose de 500 mg/kg/dia. Constatou-se que este extrato tem efeito sobre a atividade locomotora, diminuindo-a, mas não influencia o comportamento não exercendo, portanto, efeito ansiolítico. Estes resultados diferem dos obtidos nos estudos desenvolvidos por Park *et al.*, (2005), Cha *et al.*, (2005) e Carr *et al.*, (2006). Este contraste pode ser devido à diversidade de desenhos adotados entre os estudos e os parâmetros avaliados.

Embora diversificados estudos atestem o efeito ansiolítico do *P. ginseng* o mecanismo de ação que promove a sua atividade ansiolítica ainda não está completamente esclarecido. Diversificados estudos postulam que ele está relacionado à interação dos ginsenosídeos com os ligantes do complexo receptor GABA-Benzodiazepina-Canal de Cloreto. Várias evidências apontam para o envolvimento do sistema gabaérgico na atividade ansiolítica do *P. ginseng*: os ginsenosídeos Rb, Rc e Rg₁ aumentam os níveis e a afinidade do [³H] flunitrazepam, agonista GABA_A, por este receptor (Kimura *et al.*, 1994). O ligante [³H] muscimol, também agonista GABA_A, foi modulado pela infusão prolongada dos ginsenosídeos Rc ou Rg₁,

Quadro 1 – Estudos Relacionados à Atividade Ansiolítica do *Panax ginseng* C.A. Meyer

Estudo	Animais	Drogas	Testes comportamentais	Referências
Anxiolytic Activity of <i>Panax ginseng</i> Roots: an experimental study	-Ratos Wistar -Camundongos	-Ginseng Branco -Ginseng Vermelho -Diazepam	-Campo aberto -Labirinto em cruz elevado -Conflito comportamental -Atividade da tribulina	Bhattacharya e Mitra, 1991.
Effects of ginsenosides on GABA _A Receptor Channels Expressed in <i>Xenopus</i> Oocytes	- <i>Xenopus Laevis</i>	-Ginsenosídeos Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1 e Rg2	-Patch clamp	Choi <i>et al.</i> , 2003.
Anxiolytic-like Effects of ginseng in the Elevated Plus-Maze Model: Comparasion of Red Ginseng and Sun Ginseng	-Camundongos ICR	-Ginseng Branco -Ginseng Vermelho -Diazepam	-Labirinto em cruz elevado	Park <i>et al.</i> , 2005.
Anxiolytic-like Effects of Ginsenosides on the Elevated Plus-Maze Model in Mice	-Camundongos ICR	-Ginsenosídeos Rb1, Rg1, Rg3-S, Rg3-R, Rg5 e mistura RK	-Labirinto em cruz elevado	Cha <i>et al.</i> , 2005.
Identification of Anxiolytic ingredients in Ginseng Root using the Elevated Plus-Maze Teste in Mice.	-Camundongos ICR	-Ginseng Vermelho -Ginsenosídeos Rb1, Rg1 e Ro -Diazepam	-Labirinto em cruz elevado	Carr <i>et al.</i> , 2006.
Chronic Oral Administration of Ginseng Extrat results in Behavioral Change but has no Effects in Mice Models of Affective and Anxiety Disorders	-Camundongos C57Bl/6	-Extrato de Ginseng -Anfetamina	-Campo aberto -Labirinto em cruz elevado -Nado Forçado -Hiperatividade induzida por anfetamina	Elinat, 2007.
Fermented Ginseng Improves the First-Night Effects in Humans	Camundongos C57Bl/6	-Ginseng Fermentado -Ginseng Vermelho	-Labirinto em cruz elevado -Transição claro-escuro -Expressão de RNAm	Kitaoka <i>et al.</i> , 2009.

Anxiolytic-like effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 from red ginseng in the Elevated Plus-Maze Model	-Camundongos ICR	-Ginsenosídeos Rg3 e Rh2 -Flumazenil -Buspirona	-Labirinto em cruz elevado	Kim <i>et al.</i> , 2009.
--	------------------	---	----------------------------	---------------------------

de modo a aumentar sua concentração (Kim *et al.*, 2001). Receptores GABA_A expressos em *Xenopus oocytes* foram modulados pelo ginsenosídeo Rc, que induziu aumento de corrente do receptor GABA_A (I_{GABA}) de modo reversível e dose-dependente (Choi *et al.*, 2003). O ginsenosídeo Rb1 ativam receptores estrogênicos α e β em culturas celulares, destacando que este último media um efeito ansiolítico (Cho *et al.*, 2004). O extrato de ginseng induziu a liberação do GABA em culturas neuronais (Naval *et al.*, 2006).

Os efeitos ansiolíticos dos ginsenosídeos Rg3 e Rh2 foram antagonizados pelo flumazenil, um antagonista do receptor GABA_A, mas não por antagonista de receptor serotoninérgico (Kim *et al.*, 2009). A administração prolongada do *P. ginseng* fermentado diminuiu a expressão de RNAm da enzima catabólica do GABA, denominada Abat, e do transportador neuronal do GABA (GAT1) no hipocampo de camundongos promovendo uma maior concentração deste neurotransmissor inibitório na fenda sináptica (Kitaoka *et al.*, 2009).

Embora estes resultados demonstrem que a administração do *P. ginseng* induz modificações GABAérgicas ainda não se pode descartar a possibilidade de envolvimento de outros mecanismos na atividade ansiolítica das raízes desta planta. Decerto, outras investigações serão produzidas no sentido de averiguar o possível envolvimento de outros sistemas neurotransmissores na atividade ansiolítica da planta.

Do ponto vista pré-clínico observa-se um avanço nos estudos experimentais acerca do potencial efeito ansiolítico do *P. ginseng*, com incremento das investigações e obtenção de resultados positivos. O **quadro 1** apresenta os principais estudos relacionados à atividade ansiolítica das raízes desta planta.

Entretanto, são escassos os estudos clínicos que investigam a ação do *P. ginseng* no sistema nervoso central e, de modo particular, o associem a uma atividade ansiolítica. Os resultados de um estudo clínico randômico, duplo-cego, placebo controlado demonstraram que o ginseng não aumenta o bem-estar psicológico em adultos jovens saudáveis. Na pesquisa

nenhum benefício psicológico foi observado no grupo experimental após 8 semanas de utilização do ginseng como suplemento alimentar quando comparado ao placebo. As variáveis psicológicas avaliadas incluíram: afeto positivo e afeto negativo, mensurados através da Positive Affect-negative Affect Scale e ocorrência de transtornos do humor, determinada pelo Profile of Mood States Inventory (Cardinal and Engels, 2001).

Baseado nos estudos desenvolvidos até o momento sobre a provável atividade ansiolítica do *P. ginseng*, o nosso laboratório está realizando estudo clínico, randômico, placebo-controlado em que investiga a atividade ansiolítica desta espécie.

CONCLUSÕES

As investigações produzidas, essencialmente em modelos animais, evidenciam a atividade ansiolítica do *Panax ginseng* C. A. Meyer. A fração saponínica, representada pelos ginsenosídeos, é a responsável por suas propriedades ansiolíticas. O exato mecanismo da ação ansiolítica destas substâncias permanece desconhecido. Contudo, a interação dos ginsenosídeos com o sistema GABAérgico é o mecanismo de ação provável de ação ansiolítica do ginseng. A interação destes constituintes com ligantes do receptor GABA, aumentando a sua afinidade pelo receptor, a redução da produção de RNAm da enzima catabólica (Abat) deste neurotransmissor inibitório e do transportador GABA (GAT1) são eventos relacionados até o momento ao efeito ansiolítico do ginseng.

A compreensão da ação deste fitocomplexo no sistema nervoso central constitui base científica para investigações futuras sobre a eficácia clínica do ginseng no controle da ansiedade em sua manifestação patológica. Neste contexto, a investigação da atividade ansiolítica do ginseng adquire perspectiva inovadora e crescente.

REFERÊNCIAS

- Attelle A, Wu J, Yuan C. 1999. Multiple Pharmacological effects of ginseng [commentary]. **Biochem Pharmacol** 58: 1685 - 1693.
- Bhattacharya SK, Mitra SK. 1991. Anxiolytic activity of *Panax ginseng* roots: an experimental study. **J Ethnopharmacol** 34: 87 - 92.
- Braz AS, Diniz MFFM, Almeida RN. 2009. Recents advances in the use of *Panax ginseng* as an analgesic: a systematic review. **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat** 8: 199 - 205.
- Buettner C, Yeh GY, Phillips RS, Mittleman MA, Kaptchuk TJ. 2006. Systematic review of the effects of ginseng on cardiovascular risk factors. **Ann Pharmacother** 40: 83 - 95.
- Cardinal BJ, Engels, HJ. 2001. Ginseng does not enhance psychological well-being in healthy, young adults: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **J Am Diet Ass** 101: 655 - 660.
- Carr MN, Bekku N, Yoshimura H. 2006. Identification of anxiolytic ingredients in ginseng root using the elevated plus-maze test in mice. **Eur J Pharmacol** 531: 160 - 165.
- Cha HY, Park JH, Hong JT, Yoo HS, Song S, Hwang BY, Eun JS, Oh KW. 2005. Anxiolytic-like effects of ginsenosides on the elevated plus maze model in mice. **Biol Pharm Bul** 28: 1621 - 1625.
- Cho J, Park W, Lee S, Ahn W, Lee Y. 2004. Ginsenoside-Rb1 from *Panax ginseng* C.A. Meyer activates estrogen receptor-alpha and beta, independent of ligand binding. **J Clin Endocrinol Metab** 89: 3510 - 3515.
- Choi SE, Choi S, Lee JH, Whiting PJ, Lee SM, Nah SY. 2003. Effects of ginsenosides on GABA_A receptor channels expressed in *Xenopus* Oocytes. **Arch Pharmacol Res** 26: 28 - 33.
- Coleman CI, Hebert JH, Reddy, P. 2003. The effects of *Panax ginseng* on quality of life. **J Clin Pharm Ther** 28: 5 - 15.
- Elinat H. 2007. Chronic oral administration of ginseng extract results in behavioral change but has no effects in mice models of affective and anxiety disorders. **Phytother Res** 21: 62 - 67.
- Hofseth LJ, Wargovich MJ. 2007. Inflammation, cancer, and targets of ginseng. **J Nutr** 137: 183S - 185S.
- Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. 2002. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. **J Urol** 168: 20 - 21.
- Kaneko H, Nakanishi K. 2004. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: clinical effects of medical red ginseng: specifically, its anti-stress action for prevention of disease. **J Pharmacol Sci** 95: 158 - 162.
- Kiefer D, Pantuso T. 2003. *Panax ginseng*. **Am Fam Phys** 68: 1539 - 1542.
- Kim HS, Hwang SL, Nah SY, Oh S. 2001. Changes of [³H]MK-801, [³H]muscimols and [³H]flunitrazepam binding in rat brain by the prolonged ventricular infusion of ginsenosides R_c and R_{g1}. **Pharmacol Res** 43: 473 - 479.
- Kim Y, Kim S, Markelonis G, Oh T. 1998. Ginsenosides Rb1 and Rb3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration. **J Neurosci Res** 54: 123
- Kim TW, Choi HJ, Kim NJ, Kim DH. 2009. Anxiolytic-like effects of ginsenosides R_{g3} and R_{h2} from red ginseng in the elevated plus-maze model. **Planta Med** 75: 836 - 839.
- Kimura T, Saunders PA, Kim HS, Rhee HM, Oh KW, Ho IK. 1994. Interactions of ginsenosides with ligand-bindings of GABA_A and GABA_B receptors. **Gen Pharmacol** 25: 193 - 199.
- Kitaoka K, Uchida K, Okamoto N, Chikahisa S, Miyazaki T, Takeda E, Sei H. 2009. Fermented ginseng improves the first-night effects in humans. **Sleep** 32: 413 - 421.
- Leung KW, Yung KK, Mak NK, Yue PY, Luo HB, Cheng YK, Fan TP, Yeung HW, Ng TB, Wong RN. 2007. Angiomodulatory and neurological effects of ginsenosides. **Curr Med Chem** 14: 1371 - 1380.
- Li SH, Chu Y. 1997. Anti-inflammatory effects of total saponins of *Panax notoginseng*. **Pharmacol Biochem Behav** 57: 285 - 291.
- Liao B, Newmark H, Zhou R. 2002. Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons in vitro. **Exp Neurol** 173: 224 - 234.
- McElhaney JE, Gravenstein S, Cole SK, Davidson E, O'Neill D, Petitjean S, Rumble B, Shan JJ. 2004. A placebo-controlled trial of a description extract of North American ginseng (CVT-EOO2) to prevent acute respiratory illness in institutionalized older adults. **J Am Geriatr Soc** 52: 13 - 19.
- Naval MV, Serranillos MP, Carretero ME, De Arce C. 2006. Value of high-performance liquid

- chromatographic analysis of amino acids in the determination of Panax ginseng radix extract effect in cultured neurons. **J Chromatogr** 1121: 242-247.
- Park JH, Cha AY, Sei J, Hong J, Han K, Oh K. 2005. Anxiolytic-like effects of ginseng in the elevated plus-maze model: comparison of red ginseng and sun ginseng. **Prog Neuro-psychophar Bioll Psyc** 29: 895 - 900.
- Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD. 2006. Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. **J Pharmacol Sci** 100: 175 - 186.
- Rhim H, Kim H, Lee DY, Oh TH, Nah SY. 2002. Ginseng and ginsenoside Rg3, a newly identified active ingredient of ginseng, modulate Ca²⁺ channel currents in rat sensory neurons. **Eur J Pharmacol** 436: 151 - 158.
- Suh S, Kroh M, Kim N, Joh Y, Cho M. 2002. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. **Am J Chin Med** 30: 483 - 494.
- Vuksan V, Sievenpiper SL, Koo VYY, Francis T, Beljan-Idraskovic U, Xu Z, Vidgen E. 2000. American Ginseng (Panax quinquefolius L) reduces post prandial glycemia in nondiabetic subjects with type 2 diabetes mellitus. **Arch Int Med** 160: 1009 - 1013.
- Yuan CS, Dey L. 2001. Multiple effects of American Ginseng in clinical medicine. **Am J Chin Med** 29: 567 - 569.
- Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, Kita T, Nakata H, Nagata I. 1999. Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. **Int J Gynaecol Obstet** 67: 169 - 174.