

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# ***Panax ginseng* na Gripe e Constipação**

**Tetiana Sanina**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de  
Professora Doutora Maria Graça da Costa Miguel

2018

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# ***Panax ginseng* na Gripe e Constipação**

**Tetiana Sanina**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de  
Professora Doutora Maria Graça da Costa Miguel

2018

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

*Copyright Tetiana Sanina*

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, à Professora Graça Miguel pela transmissão de conhecimentos, ajuda, apoio e compreensão demonstrados durante estes anos, pela análise crítica essencial a este trabalho, por todos os conhecimentos transmitidos. A competência e o rigor que desde sempre pautaram a sua docência que nunca desiludiram.

Agradeço á Professora Isabel Ramalinho pela disponibilidade manifestada, para me acompanharem nesta reta final de uma fase tão importante da minha vida.

Agradeço ao meu marido e filho, aos meus pais, pois sem eles a concretização deste objetivo não seria de todo possível. OBRIGADA pelo apoio, paciência, compreensão e amor. Com vocês ao meu lado tudo se tornou mais fácil de ultrapassar.

## Resumo

A Gripe e a Constipação são as infecções respiratórias, contagiosas, mais comuns no Outono e no Inverno . Podem parecer semelhantes, mas os vírus responsáveis pelas duas doenças são distintos, assim como os sintomas.

A constipação trata-se de uma infecção das vias respiratórias superiores provocada por um vírus, Rhinovirus, e, geralmente, é ligeira. A gripe é uma doença viral que afecta as vias respiratórias. A transmissão do vírus Influenza A, B e C, é feita através das partículas expelidas pela pessoa infectada quando espirra ou tosse.

A manifestação de uma gripe ou de uma constipação pode incluir um ou mais dos seguintes sintomas: • Febre (mais elevada e de instalação súbita, no caso da gripe) • Cefaleia; • Arrepios; • Mialgia; • Dores articulares (mais frequentes no caso da gripe); • Dor de garganta; • catarro óculo-nasal; • Rinorreia abundante; • Outras (Perda de apetite, Diarreia e dores de estômago).

Não há tratamento específico para a gripe, apenas para aliviar os sintomas da doença. A melhor abordagem é mesmo a prevenção, sendo a vacinação uma das melhores formas de prevenir a doença, particularmente importante para grupos de risco (ex. idosos). Melhorar a resposta imunitária é outra abordagem para prevenir a gripe.

As plantas têm sido usadas desde sempre pelos seres humanos para tratar doenças ou melhorar o desempenho físico. *Panax ginseng* é uma das mais conhecidas plantas medicinais que tem sido usada desde há muito tempo. Evidências experimentais sugerem que o ginseng modula o sistema imunológico do indivíduo e apresenta ainda acção anti-inflamatória. Ginseng e/ou os seus componentes, como por exemplo, o ginsenosídeo protopanaxatriol têm sido descritos como bons captadores de radicais livres e com acção sobre os sistemas de defesa antioxidante, activando algumas enzimas (superóxido dismutase e enzimas glutationala peroxidase).

Este trabalho pretende fazer uma revisão bibliográfica com base em publicações científicas sobre a utilização de *Panax ginseng* na Gripe e Constipação.

**Palavras-chave:** Ginseng, Ginsenosídeo, Protopanaxatriol, Gripe, Constipação, Imunomodulação.

## **Abstract**

Flu and common cold are respiratory infections, contagious, most commonly in autumn and winter. They may look similar, but the viruses responsible for the two diseases are distinct, as are the symptoms.

Common cold is an infection of the upper respiratory tract caused by a virus, Rhinovirus, and is usually mild. Flu is a viral disease that affects the airways. Transmission of Influenza A, B and C virus is done through the particles expelled by the infected person when sneezing or coughing.

Flu or common cold may include one or more of the following: • Fever (higher and sudden onset in the case of flu) • Headache; • Chills; • Myalgia; • Joint pain (more frequent in the case of the flu); • Sore throat; • Oculo-nasal catarrh; • Abundant rhinorrhea; • Other (loss of appetite, diarrhea and stomach cramps).

There is no specific treatment for the flu, just to relieve the symptoms of the disease. The best approach is even prevention, with vaccination being one of the best ways to prevent the disease, particularly important for at-risk groups (e.g. the elderly). Improving the immune response is another approach to preventing influenza.

Plants have long been used by humans to treat diseases or improve physical performance. *Panax ginseng* is one of the best known medicinal plants that has been used for a long time. Experimental evidence suggests that ginseng modulates the individual's immune system and also has anti-inflammatory action. Ginseng and / or its components, for example, ginsenoside protopanaxatriol have been described as good free radical scavengers acting on antioxidant defense systems, activating some enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes).

This work intends to make a systematic review based on scientific publications on the use of *Panax ginseng* in flu and common cold.

**Key words:** Ginseng, Ginsenoside, Protopaanaxatriol, Flu, Common cold, Immunomodulation.

## **Índice**

|   |      |
|---|------|
| <b>Índice de figuras</b>  | vi   |
| <b>Índice de Tabelas</b>  | vii  |
| <b>Lista de abreviaturas</b>  | viii |
| <b>1. Introdução</b>  | 1    |
| <b>2. Vírus das vias respiratórias</b>  | 2    |
| <b>2.1. Gripe: história e etiologia</b>   | 2    |
| 2.1.1. Estrutura do vírus   | 3    |
| 2.1.2. Subtipos do vírus da gripe   | 4    |
| 2.1.3. Variabilidade do vírus Influenza   | 4    |
| 2.1.4. Sintomas da gripe  | 4    |
| 2.1.5. Complicações associadas à gripe  | 4    |
| 2.2. Constipação: definição e etiologia   | 6    |
| 2.2.1. Estrutura do rinovírus   | 6    |
| 2.2.2. Sintomas da constipação  | 6    |
| <b>3. Medidas preventivas e tratamento da gripe e constipação</b>                   | 9    |
| <b>4. Terapêuticas alternativas e complementares da gripe: <i>Panax ginseng</i></b> | 10   |
| <b>4.1. <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer: generalidades</b>                          | 10   |
| <b>4.2. <i>Panax ginseng</i>: composição química</b>                                | 12   |
| 4.2.1. Ginsenósidos   | 12   |
| 4.2.2. Ginsenósidos e atividade biológica   | 15   |
| 4.2.2.1. Atividade antioxidante   | 16   |
| 4.2.2.2. Atividade protetora cardiovascular   | 17   |
| 4.2.2.3. Atividade neuroprotetora   | 18   |

4.2.2.4. Atividade adaptogénica

4.2.2.5. Atividade imunomoduladora e anti-inflamatória 20

**5. Conclusões** 24

**6. Referências** 26

## **Índice de figuras**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1-</b> Anatomia do vírus Influenza  | 3  |
| <b>Figura 2 -</b> Número de óbitos por todas as causas vs Taxa de incidência de gripe, por semana em Portugal | 5  |
| <b>Figura 3 -</b> Diferentes tipos de ginseng comercializados. (1): fresco; (2): branco; (3): vermelho        | 11 |
| <b>Figura 4 -</b> Ginsenósidos do tipo protopanaxadiol  | 13 |
| <b>Figura 5 -</b> Ginsenósidos do tipo protopanaxatriol   | 14 |
| <b>Figura 6 -</b> Ginsenósido tipo oleanano (Ginsenósido Ro)  | 14 |
| <b>Figura 7-</b> Local da acção adaptogénica dos ginsenósidos. Adaptado de Nocerino et al. ( 2000)            | 20 |

## **Índice de tabelas**

|  |   |
|--|---|
| <b>Tabela 1</b> - Características das viroses respiratórias comuns (adaptado de Falsey e Walsh, 2006)                            | 2 |
| <b>Tabela 2</b> - Gripe (Influenza vírus) vs constipação comum ( <i>Adaptado de CDC, 2016b</i> )                                 | 7 |
| <b>Tabela 3</b> - Principais mediadores químicos envolvidos na sintomatologia de gripe e constipação (Adaptado de Morato (2014)) | 8 |

## **Lista de abreviaturas**

A549 - células epiteliais alveolares humanas

ACTH - hormona adenocorticotrópica

AVC - acidente vascular cerebral

CAT - catalase

CRH - hormona libertadora de corticotropina

CXCL8 ou IL-8 – citocina indutível por interferão IP-10 ou interleucina - 8

CXCL10 - citocina indutível por interferão IP-10

DGS - Direção Geral de Saúde

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica

EROs - Espécies reativas de oxigénio

G115® - extrato padronizado do Ginseng

HA - hemaglutinina

NA - neuraminidase

RANTES: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

Rg1 - ginsenósido Rg1

RSV - respiratory syncytial virus

SNC - sistema nervoso central

SOD - Superóxido dismutase

TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa

## 1. Introdução

A gripe e a constipação são doenças do foro respiratório, mas desencadeadas por vírus diferentes. A evolução e a duração de cada uma das situações clínicas também diferem. Os sintomas podem ser semelhantes, pelo que a distinção, quando baseada apenas nos sintomas, pode ser difícil. Geralmente, a gripe é mais severa do que a constipação comum e os sintomas mais duradouros e intensos e, portanto, com consequências diferentes. O contágio ocorre com muita facilidade em espaços fechados e com muitas pessoas (Klajman, 2015; Rajadurai, 2016).

O pico da incidência da gripe é nos meses do inverno ao passo que a constipação comum pode ocorrer em qualquer altura do ano (Pechirra et al., 2015).

Face aos diversos sintomas, a população quando acometida pela gripe ou constipação procura tratamentos alternativos que proporcionem o alívio dos referidos sintomas, como por exemplo, a utilização de plantas medicinais (Mendieta et al., 2015; Cristiano et al., 2014; Yoo et al., 2012a).

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento do interesse pelos produtos à base de plantas que são considerados pela população como fazendo parte de uma terapêutica natural e tradicionalmente segura (Harnack, 2011; Mendieta et al., 2015). O princípio fundamental da abordagem terapêutica imunomoduladora surgiu nos tempos antigos, através do emprego de plantas medicinais e seus produtos, no tratamento de diversas doenças através da modulação do sistema imunológico (Ha et al., 2008).

A revisão da literatura científica mostra que as plantas medicinais são fonte de princípios ativos valiosos: terpenos, fenóis, alcaloides, proteínas, peptídeos, aminoácidos, compostos poliacetilénicos, polissacarídeos e vitaminas que fornecem um amplo espectro de atividades (Cristiano et al., 2014).

O presente trabalho faz uma revisão sobre os estudos recentes acerca da avaliação da atividade imunoestimulante e antiinflamatória de *Panax ginseng* e a sua utilização no tratamento e prevenção da gripe e constipação comum.

## 2. Vírus das vias respiratórias

As doenças respiratórias permanecem como a maior causa de mortalidade a nível mundial. Os vírus respiratórios são, já há muito, conhecidos como estando envolvidos em patologia humana e a sua prevalência e conseqüente importância tem vindo a aumentar nos últimos anos (Klajman, 2015).

A periodicidade, o tempo de incubação, a época e os meios de disseminação de alguns vírus das vias respiratórias estão representados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Características das viroses respiratórias comuns (adaptado de Falsey e Walsh, 2006)

| Vírus                  | Época               | Periodicidade | Tempo de incubação | Principal meio de disseminação                 |
|------------------------|---------------------|---------------|--------------------|--|
| Influenza              | Inverno             | Anual         | 1-2 dias           | Aerossóis                                      |
| VSR                    | Novembro a Março    | Anual         | 2-8 dias           | Gotículas e objetos ou utensílios contaminados |
| Metapneumovirus humano | Janeiro e Fevereiro | Cada 2 anos   | 5-6 dias           | Gotículas e objetos ou utensílios contaminados |
| Parainfluenza          | Outono à Primavera  | Cada 2/3 anos | 2-8 dias           | Gotículas e objetos ou utensílios contaminados |
| Coronavírus            | Inverno             | Cada 2/3 anos | 1-3 dias           | Gotículas e objetos ou utensílios contaminados |
| Rinovírus              | Todo o ano; Outono  | Anual         | 8 horas a 2 dias   | Objetos ou utensílios contaminados             |

VSR: vírus sincicial respiratório

### 2.1 Gripe: história e etiologia

A gripe é uma doença conhecida desde a Antiguidade. Já Hipócrates (filósofo grego), 512 anos a.C, mencionou uma doença respiratória causadora de muitas mortes na região de Perinthus, no norte da Grécia. A palavra *Influenza* tem origem do latim que significa *influencia*, devido à crença popular de que a doença surgia por influência dos astros. No século XIV, houve uma doença com descrição semelhante à da gripe viral, e que na época o seu aparecimento era explicado pela influência dos astros. No século XV, a denominada “Doença do Suor”, semelhante à gripe, vitimou milhares de pessoas na Grã-Bretanha. Desde o

século XVI que são descritos casos de epidemias semelhantes à da gripe (Auerbach et al., 2013).

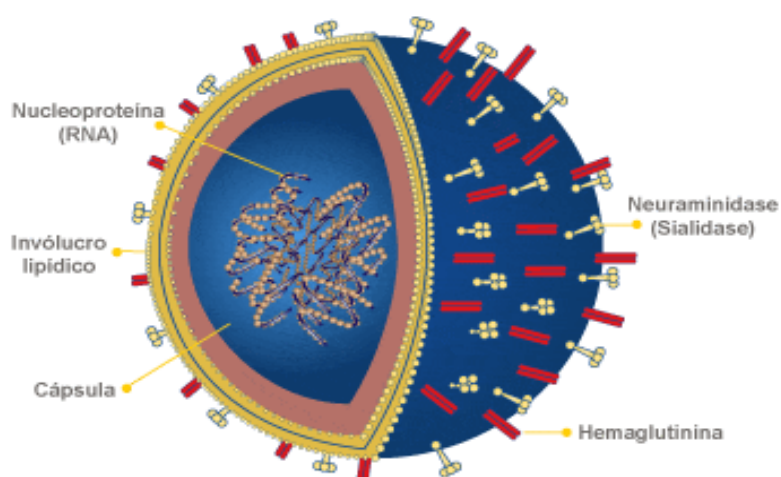
A gripe é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus *Influenza*, que pertence à família *Orthomyxoviridae* e que se subdividem nos tipos A, B e C. Apenas os do tipo A e B têm relevância clínica em humanos (Simasek e Blandino, 2007).

A gripe pode tornar-se numa epidemia ou mesmo numa pandemia (ex: gripe espanhola em 1918-1019), podendo levar mesmo à morte do doente (Falsey e Walsh, 2006; Klajman, 2015).

### 2.1.1. Estrutura do vírus

O vírus *Influenza* é uma partícula esférica ou filamentosa que apresenta um invólucro lipídico com um diâmetro que varia entre 80 a 120 nm e que reveste uma camada proteica. No invólucro lipídico encontram-se projecções glucoproteicas: hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) com funções muito importantes para o vírus. Quanto à organização genómica, o vírus *Influenza* dos tipos A e B é constituído por oito segmentos separados de RNA, e sete no vírus do tipo C, de cadeia simples, com aproximadamente 14000 nucleótidos (Medina e García-Sastre, 2011).

A Figura 1 representa um esquema da estrutura do vírus Influenza.



**Figura 1** - Anatomia do vírus Influenza. Adaptado de Euroclinix: Gripe. Acessível em: <https://www.euroclinix.net/pt>.

### 2.1.2. Subtipos do vírus da gripe

Os vírus da gripe A podem ser subtipados de acordo com a natureza antigénica e genética das suas glicoproteínas de superfície hemaglutinina (HA) - molécula responsável pela ligação à membrana celular e entrada do vírus na célula através da ligação às moléculas de ácido siálico da mesma; e neuraminidase (NA) - que cliva a ligação com as moléculas de ácido siálico, permitindo a libertação dos novos vírus. Até hoje, são conhecidas dezoito hemaglutininas e onze neuraminidasas diferentes (CDC, 2015; Fouchier et al., 2005). Para o vírus Influenza B não há subtipos (CDC, 2015; Fouchier et al., 2005).

### 2.1.3. Variabilidade do vírus Influenza

Existem dois tipos de variações antigénicas: as variações suaves (“antigenic drift”) e as variações drásticas (“antigenic shift”). Há uma variação suave quando ocorre uma mutação nos locais que vão codificar para a NA ou para a HA. Estas mutações originam novas estirpes dentro do mesmo subtipo e são as responsáveis pela alteração anual da vacina da gripe. As variações drásticas originam pandemias, porque ocorre uma alteração drástica da HA e/ou da NA, resultante da recombinação genética do material genético do vírus com o do hospedeiro. Esta mutação faz surgir um novo subtipo do vírus porque este apresenta uma nova HA ou uma nova HA/NA para a qual o ser humano não tem anticorpos (Taubenberger e Morens, 2008).

### 2.1.4. Sintomas da gripe

Na gripe as manifestações clínicas incluem febre alta (38-40 °C), mialgia, cefaleia, mal-estar geral, perda do apetite, dor de garganta, congestão nasal e tosse. Vômitos e diarreias também podem ocorrer, particularmente nas crianças. Na gripe, os sintomas costumam aparecer subitamente, ao contrário da constipação, e duram geralmente uma semana (Pechirra et al., 2015); Simasek e Blandino, 2007).

### 2.1.5. Complicações associadas à gripe

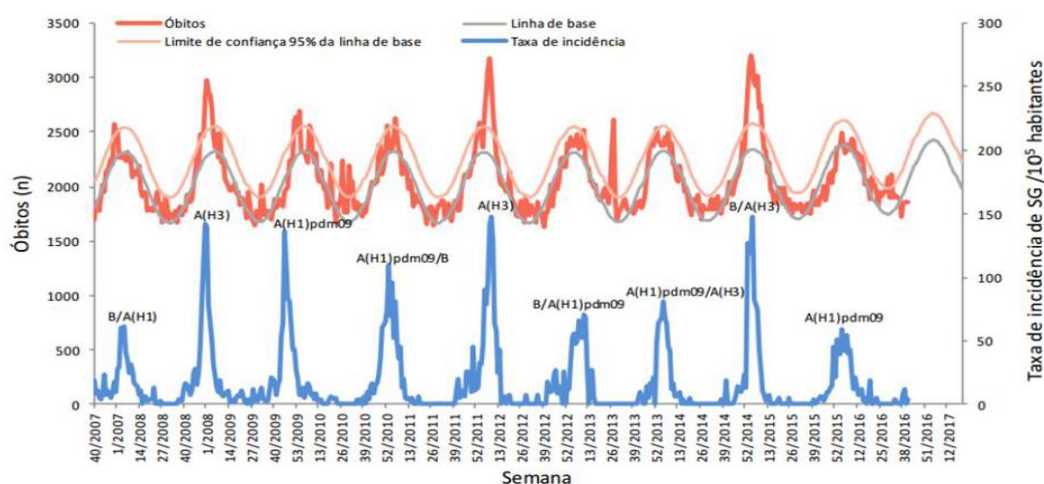
Embora na maioria das vezes tenha evolução benigna, existem grupos (grupos de risco) que têm uma maior propensão a desenvolver complicações associadas à gripe: crianças com

menos de 5 anos, indivíduos com mais de 65 anos, mulheres grávidas, doentes crónicos (asma, doenças cardíacas, desordens endócrinas, entre outros) e indivíduos imunocomprometidos (CDC, 2016a; Don et al., 2009; Hammond et al., 2012; Tan, 2005; Woods e Bryant, 2013).

As principais complicações associadas à gripe são a pneumonia viral, a qual se dominará primária, quando provocada pelo próprio vírus Influenza (aparece 24 horas após o início da doença), ou secundária ou bacteriana que surge mais tarde, e com intervalos variáveis, relativamente ao início da doença (Don et al., 2009; Tadeu e Figueiredo, 2009; Woods e Bryant, 2013).

Outras complicações associadas à gripe incluem a desidratação, otite média, sinusite, encefalite, miosite, exacerbações da asma, de bronquite e de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Embora na maioria das vezes, a gripe tenha uma evolução benigna, em idosos, crianças e indivíduos portadores de doenças crónicas, pode levar à morte dos doentes infetados (Antunes et al., 2013).

A Figura 2 mostra a taxa de incidência de gripe (tracejado azul), desde 2007 e paralelamente é exibida a evolução semanal do número de óbitos por todas as causas (tracejado vermelho). Como é possível observar, na maioria das vezes em que há um aumento da taxa de incidência de gripe há um aumento do número de óbitos (Instituto Ricardo Jorge: Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe. 2016).



**Figura 2** – Número de óbitos por todas as causas vs Taxa de incidência de gripe, por semana em Portugal. Adaptado de Instituto Ricardo Jorge: Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe. 2016. Acessível em: <http://www.insa.pt/>.

## **2.2. Constipação: definição e etiologia**

Uma constipação tem sido definida como um estado de doença infeccioso curto e ligeiro das vias respiratórias, pode ser causado por vários tipos de vírus (Rinovírus humano, Adenovírus, vírus Parainfluenza, vírus Sincicial Respiratório e Coronavírus Humano), sendo o Rinovírus o mais comum e o responsável por 30 – 40% dos casos de constipação. A doença é extremamente contagiosa e a transmissão é feita através de aerossóis da tosse ou espirro e pelo contacto com mãos infectadas (Hendley e Gwaltney, 1998; Rubin et al., 2015).

### 2.2.1. Estrutura do Rinovírus

Rinovírus humano que pertence à família *Picornaviridae* e ao género *Enterovirus* é constituído por uma cadeia simples de RNA, com aproximadamente 7200 par de bases. O genoma é constituído por um único gene. A proteína traduzida é depois clivada por proteases virais, originando 11 proteínas distintas (umas são responsáveis pela parte estrutural e outras pela replicação do genoma viral (Palmenberg et al., 2010).

### 2.2.2. Sintomas da constipação comum

Os sintomas mais frequentes são o congestionamento nasal, cefaleia tosse e raramente origina problemas mais graves como pneumonia, infecções bacterianas ou internamentos hospitalares. Os sintomas surgem de 24 h a 72 h após a transmissão do vírus. Costuma durar de 5 a 7 dias, porém em 25% dos casos, os sintomas podem persistir até 2 semanas. A maioria das pessoas apresenta de 3 a 5 quadros de constipação comum por ano. A constipação é contagiosa durante apenas os 3 primeiros dias de sintomas (Tadeu e Figueiredo, 2009).

As diferenças nas manifestações clínicas da constipação comum e da gripe estão representadas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Gripe (Influenza vírus) vs constipação comum (*Adaptado de CDC, 2016b*)

| Caraterísticas      | Constipação comum  | Gripe   |
|---------------------|--|---|
| Tipo de vírus       | Rinovírus na maioria dos casos, mas também pode ser causado por Adenovirus, Vírus sincicial respiratório, Coronavirus, Parainfluenza, entre outros | São causados pela família do vírus Influenza.   |
| Febre               | Pouco comum nos adultos, mas frequente em crianças. Costuma ser baixa  | Muito comum, geralmente acima de 38 °C. Em crianças, a febre pode passar dos 40 °C                          |
| Dor de cabeça       | Raro   | Muito comum   |
| Mialgia             | Raro, quando presentes são leves   | Comum   |
| Coriza nasal        | Muito comum  | Pode haver ou não.  |
| Espirros            | Muito comum.   | Pode haver ou não   |
| Dor de garganta     | Muito comum e surge habitualmente já no primeiro dia de doença   | Pode haver ou não   |
| Fraqueza            | Pouco comum  | Muito comum e pode durar vários dias  |
| Tosse               | Tosse seca leve a moderada   | Comum, pode haver expectoração  |
| Tempo de incubação  | 24 a 72 horas.   | 24 a 96 horas   |
| Duração da doença   | 3 a 7 dias na maioria dos casos, mas em 1/4 dos doentes, a doença persistir até 14 dias  | 2 a 5 dias, mas a tosse e o cansaço podem durar semanas até desaparecer                                     |
| Período contagioso  | Inicia-se 12 a 24 horas após o primeiro contacto com o vírus, mas o pico ocorre entre o 2º e 4º dias de sintomas                                   | Inicia-se 12 horas após o primeiro contacto com o vírus, mas o pico ocorre entre o 1º e 6º dias de sintomas |
| Abertura do quadro  | Piora gradual ao longo dos 2-3 primeiros dias.   | Início súbito, com pico dos sintomas em poucas horas.   |
| Complicações comuns | Otite média e sinusite   | Otite média e pneumonia   |

As manifestações clínicas da gripe e da constipação surgem da resposta do sistema imunitário à presença de material viral no organismo. Esta resposta imune leva à libertação de diversos mediadores químicos que podem atuar a nível local ou sistémico, tal como representado na Tabela 3.

**Tabela 3** - Principais mediadores químicos envolvidos na sintomatologia de gripe e constipação (Adaptado de Morato (2014))

| <b>Resposta Imune</b> | <b>Mediadores libertados</b>  | <b>Sintomas associados</b>  |
|-----------------------|---|---|
| Local                 | Bradicinina<br>Prostaglandina<br>Histamina                            | <u>Nasofaringe</u><br>Inflamação/dor de garganta (bradicinina, prostagnadina)<br>Espirros (histamina)<br>Rinorreia (secreção colinérgica)<br>Congestão nasal (bradicinina)<br>Dor nos seios paranasais<br>Lacrimejar<br><br><u>Laringe</u><br>Tosse (estimulação do nervo vago) |
| Sistémica             | Citocinas<br>Interleucinas (IL), interferão, fator de necrose tumoral | Cefaleias (interferão, fator de necrose tumoral)<br>Febre e arrepios (IL-1, IL-6)<br>Mal estar  |

### **3. Medidas preventivas e tratamento da gripe e constipação**

Quer para a constipação quer para a gripe, para reduzir o risco de transmissão é aconselhado:

- Evitar contacto próximo com pessoas contaminadas (pelo menos 2 metros).
- Evitar contacto direto das mãos com olhos e boca sem antes terem sido lavadas.
- Lavar as mãos com água e sabão (ou solução alcoólica apropriada) de modo frequentemente.
- Evitar ficar em ambientes com pouca circulação de ar e com muitas pessoas.
- Usar as mascaras (CDC, 2016b; Klajman, 2015).

Quer para a gripe quer para a constipação comum, a abordagem farmacológica limita-se ao alívio dos sintomas. Para tal, é comum recorrer-se aos analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios não esteroides, anti-histamínicos, descongestionantes nasais, antitússicos e expetorantes. Na gripe estão ainda disponíveis fármacos antivirais que podem ser prescritos pelo médico (inibidores da replicação viral, como a amantadina, e inibidores das neuraminidases, como zanamivir e oseltamivir) (Serrão, 2016).

A profilaxia da gripe, através da vacinação, é muito importante e é prioritária para as pessoas pertencentes aos grupos de risco indicados pela Direção Geral de Saúde (DGS). A vacinação é anual devendo ser administrada a partir de Outubro (George, 2014). A vacinação tem de ser anual por causa das alterações antigénicas regulares do vírus da gripe (Bhattacharyya et al., 2015).

#### 4. Terapêuticas alternativas e complementares da Gripe: *Panax ginseng*

Atualmente existem diversos produtos nas farmácias com equinácea, zinco, vitamina C, ginseng, alho, geleia real, entre outros, que são utilizados para prevenção ou tratamento de gripes e constipações (Nahas e Balla, 2011).

##### 4.1. *Panax ginseng* C.A. Meyr: generalidades

*Panax ginseng* é um arbusto de 30-70 cm de altura, perene, que pertence à família *Araliaceae* e que possui flores brancas, que só florescem a partir do terceiro ano do seu ciclo de vida, e frutos (bagas) vermelhos com aproximadamente 1 cm de diâmetro, contendo uma ou duas sementes. O nome comum é ginseng coreano, devido à sua origem (Coreia e também nordeste da China), mas é cultivado noutras zonas do Globo (Proctor et al., 2011).

A designação *Panax* tem origem grega e que resulta da contração das palavras “pan” (todo) e “akos” (cura), isto é “cura tudo”, capaz de beneficiar todo o corpo ou “panaceia” (Jia et al., 2009). O termo *ginseng* deriva de um termo chinês "Jen Sheng" que designa “raiz-humana”, por causa da semelhança morfológica da raiz com o corpo humano (Andrade, 2009; Lü et al., 2009).

Existem mais espécies de *Panax*, o que leva a alguma confusão na literatura e a necessidade de um maior alerta por parte dos profissionais. Alguns exemplos de outras espécies do género *Panax*, a que se atribui também a designação de ginseng:

- *P. quinquefolium* (“ginseng americano”, nordeste dos Estados Unidos da América e Canadá),
- *P. notoginseng* (sul da China e norte do Vietname),
- *P. vietnamensis* (Vietname central),
- *P. japonicus* (Japão),
- *P. pseudoginseng* (região dos Himalaias) (Awang e Li, 2008; Proctor et al., 2011).

Há milhares de anos que *P. ginseng* é conhecido tradicionalmente como uma planta com poderes misteriosos no Oriente. Os povos orientais desde há muito que utilizam as raízes de ginseng e os seus extratos para revitalizar o corpo e a mente, aumentar a força física, prevenir o envelhecimento, utilizado no tratamento da infertilidade, doença hepática, constipação

comum, menopausa e disfunção erétil (Kitts e Hu, 2000; Jang et al., 2008; Mendieta, 2015; Sünram-Lea et al., 2005; Wee et al., 2011).

*Panax quinquefolium* (Ginseng americano) que é cultivado nos Estados Unidos e no Canadá é também amplamente usado. As populações daqueles países utilizam esta espécie há centenas de anos como um suplemento alimentar, sendo mesmo um dos mais populares (Barnes et al., 2004). Tem sido usado como anti-stress, antioxidante, para melhorar a memória e os atributos cognitivos e até como antineoplásicos (Im et al., 2015, Lakshmi et al., 2011).

O *P. ginseng* espontâneo ocorre em locais montanhosos (800-1500 m de altitude) em zonas sombrias das florestas húmidas e densas. O crescimento é lento. O *P. ginseng* que é cultivado pode sê-lo mesmo em planícies e apresenta um crescimento mais rápido do que a planta espontânea. Ao fim de 5 a 6 anos, isto é, quando a planta atinge a maturação, é colhida (Jung et al., 2006; Schlag e McIntosh, 2006).

O ginseng coreano (*P. ginseng*) comercializado classifica-se em três categorias, de acordo com o processamento a que é sujeito (Awang e Li, 2008; Choi, 2008; Yun e Choi, 1998):

- Fresco, raiz não processada, geralmente de cor branca-amarelada clara (1)
- Branco, que consiste no ginseng fresco pelado e desidratado (teor de água  $\leq 12\%$ ) ao ar livre, ao qual são retiradas as raízes secundárias e as radículas. O teor em princípios ativos podem perder-se durante a secagem que se efetua ao sol (2)
- Vermelho, é obtido por exposição das raízes ao vapor de água e posterior secagem sem retirar a periderme. As raízes secundárias e as radículas são removidas. Neste processo há alteração da cor do produto que fica vermelho-acastanhado. Este procedimento parece conservar melhor a raiz e sem perda dos princípios ativos (Zhang et al., 2012) (3) (Figura 3).



1

2

3

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

(1) <http://image.made-in-china.com/2f0j00LCktJjKzZbpG/White-Ginseng-Root.jpg>;

(2) <http://www.kanglihealth.com/images/12.jpg>;

(3) <http://i486.photobucket.com/albums/rr224/peterli1981/418.jpg>

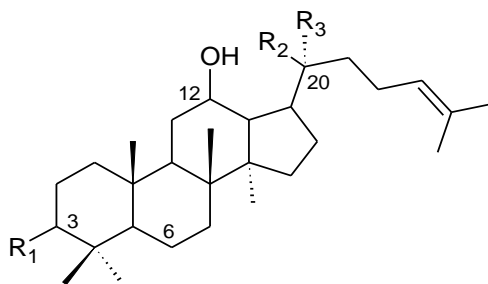
#### **4.2. *Panax ginseng*: composição química**

Muitos são os compostos que têm sido isolados de todas as partes da planta, mas particularmente da raiz, apresentando muitos deles atividade biológica: saponinas (ginsenosídeos); polissacáridos (panaxanos) que são heterogêneos do tipo peptidoglicano; polienos (falacrinol, o falcarintriol); flavonoides, vitaminas do grupo B e óleos essenciais ricos em sesquiterpenos (Choi, 2008; Jia et al., 2009; Park et al., 2005; Qi et al., 2011; Wee et al., 2011; Zhang et al., 2017).

##### 4.2.1. Ginsenosídeos

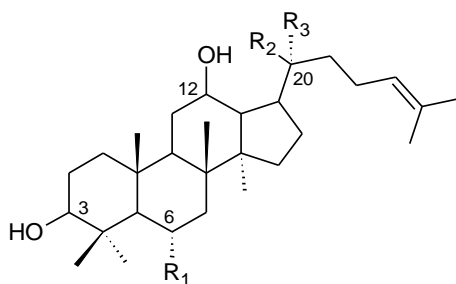
As atividades biológicas atribuídas às raízes do ginseng coreano parecem dever-se à presença dos ginsenosídeos.

Geralmente, os ginsenosídeos são heterosídeos de geninas tetracíclicas da série damarano: uma é tri-hidroxiada 3 $\beta$ , 12 $\beta$ , 20(*S*) (protopanaxadiol) e a outra é tetra-hidroxiada 3 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 20(*S*) (protopanaxatriol). As diferenças entre estes ginsenosídeos resultam da natureza mono-, bi-, ou trissacarídica das duas cadeias osídicas ligadas em C-3 e C-20 ou em C-6 e C-20. Excepcionalmente os grupos hidroxilo em C-6 e C-20 do protopanaxatriol podem estar ligados ao mesmo tipo de cadeia osídica O-glc(2 $\rightarrow$ 1)glc (ginsenosídeo 20-gluco-Rf). Os ginsenosídeos são designados por Rx (x = o, a1, a2, b1, b2, b3, c, d, e, f, g1, g2, h1, e h2). Estes ginsenosídeos diferem uns dos outros pelo tipo de aglicona, pelo número de cadeias osídicas e pelo seu local de ligação à aglicona (Figuras 4 e 5) (Wee et al., 2011).



|                                | <b>R<sub>1</sub></b> | <b>R<sub>2</sub></b> | <b>R<sub>3</sub></b> |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 20( <i>S</i> )-protopanaxadiol | OH                   | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rb1                | O-glc(2→1)glc        | O-glc(6→1)glc        | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rb2                | O-glc(2→1)glc        | O-glc(6→1)arap       | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rc                 | O-glc(2→1)glc        | O-glc(6→1)araf       | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rd                 | O-glc(2→1)glc        | O-glc                | CH <sub>3</sub>      |
| 20( <i>S</i> )-ginsenoside Rg3 | O-glc(2→1)glc        | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| 20( <i>R</i> )-ginsenoside Rg3 | O-glc(2→1)glc        | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rs1                | O-glc(2→1)glc(6)Ac   | O-glc(6→1)arap       | CH <sub>3</sub>      |
| Compound κ                     | OH                   | O-glc                | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rh2                | O-glc                | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| Malonil ginsenoside Rb1        | O-glc(2→1)glc(6)Ma   | O-glc(6→1)glc(6)Ma   | CH <sub>3</sub>      |

Glc: β-D-glucopiranosilo; arap: arabinopiranosilo; araf: α-L-arabinofuranosilo; Ac: acetilo; Ma: malonilo  
**Figura 4.** Ginsenósidos do tipo protopanaxadiol.

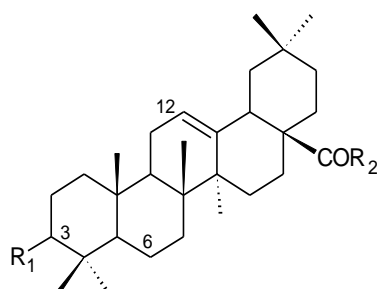


|                                 | <b>R<sub>1</sub></b> | <b>R<sub>2</sub></b> | <b>R<sub>3</sub></b> |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 20( <i>S</i> )-protopanaxatriol | OH                   | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Re                  | O-glc(2→1)rha        | O-glc                | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rf                  | O-glc(2→1)glc        | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| Ginsenoside Rg1                 | O-glc                | O-glc                | CH <sub>3</sub>      |
| 20( <i>S</i> )-ginsenoside Rg2  | O-glc(2→1)rha        | OH                   | CH <sub>3</sub>      |
| 20( <i>R</i> )-ginsenoside Rg2  | O-glc(2→1)rha        | CH <sub>3</sub>      | OH                   |
| 20( <i>R</i> )-ginsenoside Rh1  | O-glc                | CH <sub>3</sub>      | OH                   |

Glc: β-D-glucopiranosilo; rha: α-L-ramnopiranosilo.

**Figura 5.** Ginsenosídeos do tipo protopanaxatriol.

No ginsenosídeo Ro, a aglicona é uma saponina do tipo oleanano (Figura 6) (Wee et al., 2011).



|                 | <b>R<sub>1</sub></b> | <b>R<sub>2</sub></b> |
|-----------------|----------------------|----------------------|
| Ginsenosídeo Ro | O-glcUA(2→1)rha      | O-glc                |

**Figura 6.** Ginsenosídeo tipo oleanano (Ginsenosídeo Ro).

Estes ginsenosídeos têm polaridades diferentes, pelo que têm também mobilidade diferente (diferente factor de retenção) numa placa de cromatografia de camada fina. O Ra é o ginsenosídeo que fica mais próximo do ponto de aplicação da amostra na placa cromatográfica, em contraste com o Ro que é o que fica mais distante do mesmo ponto de aplicação (Lou et al., 2006; Park et al., 2005).

Dentro da mesma espécie e para a mesma parte da planta (raiz), o teor em ginsenosídeos varia dependendo da idade da planta, do método de conservação, da época de colheita e do método de extração (Radad et al., 2006).

#### 4.2.2. Ginsenosídeos e atividade biológica

As atividades biológicas dos ginsenosídeos dependem da sua estrutura bem como do número e posição das cadeias osídicas (Qi et al., 2010). Um ginsenosídeo pode produzir múltiplos efeitos no mesmo tecido ou órgão (Qi, 2011).

Os ginsenosídeos tendem a ser anfipáticos. Pode ocorrer interação entre os grupos hidroxilos dos ginsenosídeos e a extremidade polar dos fosfolípidos membranares bem como com o grupo hidroxilo do colesterol. Por outro lado, o esqueleto triterpénico hidrofóbico interage com as cadeias hidrofóbicas de ácidos gordos e do colesterol (Jia et al., 2009; Park, et al., 2005).

Os ginsenosídeos do ginseng vermelho, que é obtido por exposição das raízes ao vapor de água e posterior secagem, por sofrerem reações de hidrólise apresentam atividades biológicas superiores comparativamente aos restantes tipos de ginseng coreano. As reações de hidrólise originam os derivados desglicosilados dos ginsenosídeos (Awang e Li, 2008; Lau et al., 2009; Leung e Wong, 2010).

No nosso organismo, os ginsenosídeos sofrem clivagem das ligações glicosídicas através da ação da  $\alpha$ -glucosidase da microbiota intestinal. Esta ação enzimática, durante a fase de metabolização, sobre os ginsenosídeos origina os respetivos derivados monoglicosados e as agliconas. São estas estruturas que atingem a circulação sanguínea e que podem atingir os recetores, exercendo a sua ação (Tawab et al., 2003; Leung e Wong, 2010).

O metabolismo dos constituintes ativos do ginseng pela microbiota intestinal é susceptível de desempenhar um papel importante na sua atividade farmacológica. Por exemplo, os ginsenosídeos de protopanaxadiol são metabolizados originando o composto  $\kappa$ . Os ginsenosídeos Re e Rg1 são facilmente transformados em ginsenosídeo Rh1 ou protopanaxatriol por bactérias intestinais humanas (*Fusobacterium* K-60, *Bacteroides* JY-6, *Eubacterium* A-44 e *Bacteroides* HJ-15 (Paek et al., 2006; Qi, 2011; Zhang et al., 2017).

Devido à complexidade da composição química do ginseng coreano a que pode corresponder uma multiplicidade de efeitos biológicos, surge a necessidade de se proceder a uma padronização dos extratos, de modo a garantir qualidade, segurança e eficácia dos mesmos. O extrato padronizado é G115® que tem um teor total em ginsenosídeos de 4%. Ginsana® tem este extrato padronizado de ginseng coreano, foi patenteado pela Pharmaton SA. Em Portugal, está disponível no mercado sob a forma de cápsulas moles e solução oral e cujas indicações incluem: aumento da capacidade física e intelectual em situações de fadiga,

fraqueza e exaustão ou durante a convalescença, ajudar o organismo a resistir a situações de stress e a reforçar as capacidades das defesas contra as doenças (Anónimo, 2012; Coon e Ernst, 2002; Kitts e Hu, 2000; Leung e Wong, 2010).

As principais atividades biológicas atribuídas a *P. ginseng* incluem atividade antioxidante, atividade anti-inflamatória, atividade protetora cardiovascular, atividade neuroprotetora, atividade adaptogénica e imunomoduladora (Lee e Kim, 2014; López e Cuadrado, 2012; Radad et al., 2006; Wee et al., 2011).

Os ginsenosídeos são capazes de aumentar a resistência física e diminuir a fadiga, melhorar a capacidade de lidar com o stress e melhorar a concentração (Cruvinel et al., 2010). Também são usados para curar anemia (Zhou et al., 2004), gastrite, neurastenia, disfunção erétil, impotência e fertilidade (Kang et al., 2005), febre e asma (Kim et al., 2013).

*Panax ginseng* também tem sido usado em distúrbios hemorrágicos, perturbações da gravidez e do parto, perda de apetite, vómitos, colite, disenteria, reumatismo, insónia, nevralgia, doenças neurodegenerativas (Fu e Li, 2011); cancro (Helms, 2004), tonturas, cefaleias, convulsões, afromentamentos devido à menopausa (Amato et al., 2002) e para retardar o processo de envelhecimento (Cheng et al., 2005; Wee et al., 2011).

O ginsenoide Rg1 tem acção sobre o sistema nervoso central, melhorando a memória (Zhang et al., 2008; Ye, 2011), melhora a capacidade de aprendizagem e do comportamento, melhora a função neuroendócrina dos hidratos de carbono e do metabolismo dos lípidos (Yin et al., 2013), fortalece o sistema imunitário e o sistema cardiovascular (Cristiano et al., 2014; Im et al., 2015; Vuksan et al., 2010).

#### 4.2.2.1. Atividade antioxidante

Vários autores têm descrito que a capacidade antioxidante do ginseng é responsável pela prevenção de algumas doenças (neurodegenerativas, vasculares e neoplasias, distúrbios metabólicos) e do envelhecimento precoce (Chae et al., 2010; Cho, 2012; Lau et al., 2009).

Tem sido descrita a capacidade de captar espécies reativas de oxigénio e de prevenir a peroxidação lipídica da raiz de extratos de raiz de ginseng em ensaios *in vitro*, sendo estas atividades dependentes da concentração (Seong et al., 1995; Kitts e Hu., 2000). Outros autores têm revelado que os ginsenosídeos têm também a capacidade de aumentar os níveis de enzimas antioxidantes, que atuam captando radicais livres. Alguns autores verificaram que a

administração prolongada do extrato padronizado de G115® a indivíduos são diminuída o stress oxidativo, registando-se uma diminuição dos níveis séricos de espécies reativas de oxigénio e do malonaldeído. Ao mesmo tempo, verificou-se um aumento dos teores da glutatona total bem como um aumento da atividade da glutatona redutase (Kim et al., 2011). Outros autores relataram que a administração de ginseng durante oito semanas, contribuiu para aumentar a actividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), reduzindo os níveis séricos das espécies reativas de oxigénio (EROs) (Kim e Park, 2003).

O exercício exaustivo agudo aumenta significativamente o consumo de oxigénio pelo organismo, aumentando a produção de EROs pelas mitocôndrias (Cruzat et.al., 2007; Ye et al., 2011). Nunes et al. (2011) verificaram que o ginseng administrado a ratos machos sujeitos a um exercício exaustivo de natação fazia aumentar a capacidade antioxidante total sérica bem como uma redução da peroxidação lipídica por diminuição dos níveis de malonaldeído (MDA) em comparação aos ratos aos quais não tinha sido administrado ginseng. Os autores concluíram que a administração crónica de ginseng protege contra o ataque oxidativo muscular resultante de exercício físico exaustivo, cujo mecanismo pode dever-se a uma ação direta do ginseng sobre a membrana celular (Nunes et al., 2011).

De acordo com Chae et al. (2010), os ginsenosídeos Rb1, Rb2, Rc, Rd e Rg1 têm um efeito protector contra a peroxidação lipídica induzida por EROs ou por outros agentes oxidantes, ao nível das membranas que são ricas em ácidos gordos insaturados, impedindo alterações morfológicas e funcionais das mesmas.

#### 4.2.2.2. Atividade protetora cardiovascular

As EROs têm um papel importante na formação da placa aterosclerótica e estarão envolvidas em várias lesões vasculares. Ginseng tem revelado apresentar efeitos protetores do contra os danos causados pelos radicais no endotélio (Wang et al., 2014). O ginsenosídeo Re tem também efeitos antioxidantes em cardiomiócitos e efeitos neuroprotetores (Xie et al, (2006).

O efeito antihipertensor do ginseng é preventivo no processo aterosclerótico, que frequentemente origina o enfarte do miocárdio também tem sido descrito. Estes factos resultam essencialmente do efeito vasodilatador, associado ao efeito antiagregante

plaquetário, parâmetros importantes na prevenção de doenças cardiovasculares (Qi et al., 2011).

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

#### 4.2.2.3. Atividade neuroprotetora

O ginseng possui uma série de efeitos benéficos no SNC (Gao et al., 2015). Os ginsenosídeos têm também ações específicas sobre o sistema nervoso central (SNC): aumento do tempo de sobrevivência dos neurónios e sua recuperação, prevenindo a apoptose, podendo prevenir doenças neurodegenerativas, distúrbios neurológicos tais como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e esclerose múltipla (Shi et al., 2005; Wee et al., 2011; Ho et al., 2010). Os possíveis mecanismos neuroprotetores mediados pelo ginsenosídeos envolvem principalmente a manutenção da homeostase e apresentam propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes (Zhao et al., 2011; Ye et al., 2011).

O ginsenosídeo Rb1 possui efeito neurotrópico: previne as perdas dos neurónios vizinhos e melhora a formação e extensão do axónio e das dendrites neuronais e, como consequência, limita a perda de capacidade cognitiva, situação característica das manifestações de demência (Radad et al., 2006). Os protopanaxatrióis (Rg1 e Rg2) e os protopanaxadióis ( Rg3 e Rb1) são capazes de multiplicar o número de dendrites em cada neurónio e protegem os neurónios da toxicidade, induzida pelo glutamato (Naval et al., 2007), que é um neurotransmissor libertado para a fenda sináptica e liga-se aos recetores da célula pós-sináptica em condições fisiológicas aquando da transmissão do impulso nervoso. No entanto, em situações agudas, como acidente vascular cerebral (AVC) e choque hipoglicémico, e crónicas, nomeadamente na doença de Alzheimer, este neurotransmissor pode ser neurotóxico quando acumulado em excesso nas sinapses, contribuindo para a degeneração neuronal (Chen et al., 2006; Fu e Li, 2011).

Em estudos *in vivo* foi demonstrado que os ginsenosídeos mais abundantes no extrato seco da raiz de *P. ginseng*, nomeadamente o Rb1 e o Rg foram capazes de modelar a transmissão do impulso nervoso, aumentando ou diminuindo a disponibilidade dos neurotransmissores, no mesmo sentido da sua actividade adaptogénica, ou seja, contribuem para minimizar qualquer dano celular (Radad et al., 2006). Assim, sabe-se que estes ginsenosídeos são capazes de

ajustar a libertação de acetilcolina na fenda sináptica, a sua recaptação e ainda o número de locais disponíveis para essa mesma recaptação, particularmente na zona do hipocampo (Li et al., 2007). Os resultados obtidos pelos autores sugerem que os ginsenosídeos permitem melhorar a função colinérgica, podendo ser utilizados como neuroprotetores em casos de perda de memória.

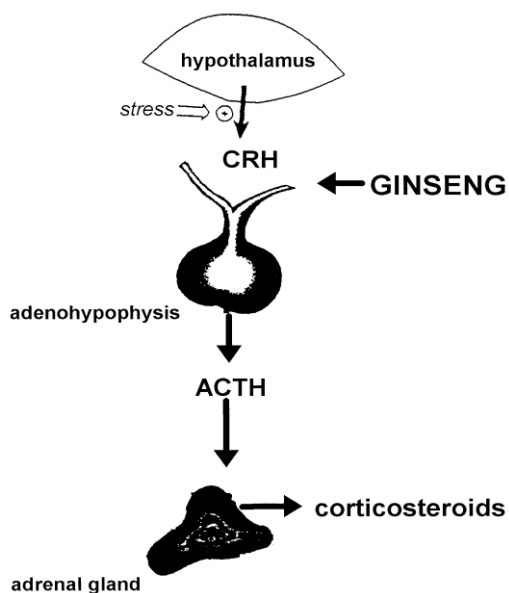
#### 4.2.2.4. Atividade adaptogénica

Um adaptogénio é definido como uma substância capaz de incrementar a capacidade de adaptação do organismo a fatores externos/ambientais adversos e de minimizar eventuais danos por estes provocados, incluindo a perda de vitalidade resultante do envelhecimento (Cunha e Roque, 2005).

As ações farmacológicas dos ginsenosídeos individuais podem ser opostas. Por exemplo, os dois principais ginsenosídeos, Rb1 e Rg1, respectivamente suprimem e estimulam o SNC. Estes efeitos opostos podem contribuir para a descrição adaptogénica do ginseng e para a sua capacidade no balanço das funções corporais (Leung e Wong, 2010).

As glândulas supra-renais produzem cortisol numa situação de stress, como resposta adaptativa. O nível sérico deste corticosteróide é muitas vezes referido como marcador anti-stress. Concentrações séricas elevadas de cortisol sinalizam uma boa capacidade de resposta do organismo a um qualquer agente de stress (Pagliarone e Sforcin, 2009).

Em termos fisiológicos, a administração de uma toma única de adaptogénios ativa a formação de corticosteróides por atuar sobre o eixo hipotálamo-hipófise-córtex supra-renal (Figura 7) (Cunha e Roque, 2005; Nocerino et al., 2000; Panossian e Wagner, 2005). Estudos demonstram que os ginsenosídeos como Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re e Rg3 afetam os níveis séricos de cortisol de acordo com o tipo de administração (Kim et al., 2003). Numa dose única, os adaptogénios produzem um aumento da produção de cortisol, enquanto que a administração repetida resulta na normalização dos níveis hormonais (hormona libertadora de corticotropina, CRH; hormona adenocorticotrópica, ACTH) e do cortisol em valores residuais superiores aos considerados normais (Christensen, 2008; Panossian e Wagner, 2005).



**Figura 7.** Local da acção adaptogénica dos ginsenosídeos, provocando o aumento da esteroidogénese adrenal por acção indirecta através da glândula pituitária. CRH= hormona libertadora de corticotropina; ACTH= hormona adenocorticotrópica (Nocerino et al., 2000).

Num estudo randomizado que durou 8 semanas, verificou-se que os componentes do ginseng diminuíam a glicose sanguínea e estimulavam a libertação de insulina em diabéticos não insulino-dependentes, quando tratados com 100 mg e 200 mg de ginseng (Kitts e Hu, 2000).

#### 4.2.2.5. Atividade imunomoduladora e anti-inflamatória

Uma vez que ao *P. ginseng* se atribui atividade adaptogénica muito provavelmente esta propriedade poderá estar diretamente associada com actividade imunomoduladora.

Muitos trabalhos experimentais têm mostrado que a imunomodulação é uma das estratégias importantes para melhorar a defesa do corpo contra a infeção viral. Ginseng tem várias funções imunomoduladoras (Jang et al., 2008).

A imunomodulação conferida por ginseng tem sido alvo de avaliação há muitos anos. Vários extratos, compostos e formulações têm sido patenteados, demonstrando o grande potencial de agentes imunomoduladores de origem natural, sobretudo com ação imunoestimulante (Alamgir e Uddin, 2010).

A gravidade da doença respiratória humana por infeção viral está associada a uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias. O vírus da gripe A é capaz de induzir a

expressão de citocinas e quimiocinas, incluindo CXCL8 (também conhecida como IL-8), IL-6, CXCL10 (também conhecida como citocina indutível por interferão IP-10), e CCL5 (também conhecido como RANTES: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) nas células epiteliais das vias respiratórias (Chana et al., 2011; Song et al., 2009; Song, 2014).

O ginseng produz múltiplos efeitos ao nível da activação do sistema imunitário: incremento da proliferação dos linfócitos; estímulo da produção de citocinas; potenciação da actividade fagocitária dos macrófagos e das células polimorfonucleares; e aumento da actividade das células *natural killer* (NK) (Skopińska-Różewska, 2009).

Há estudos que relatam que os ginsenosídeos e seus metabolitos são capazes de suprimir a expressão de genes inflamatórios, a produção de citocinas pró-inflamatórias, regulando as actividades das vias de sinalização inflamatória, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e proteína activadora-1 induzidos quer pelo vírus Influenza quer pelo vírus Sincicial Respiratório (Kang e Min, 2012; Lee e Lau, 2011).

Foi feita a administração de extrato de ginsenosídeo vermelho por via oral a murganhos, numa dose de 25 mg/kg/dia, durante 30 dias e, em seguida, sujeitos a uma infecção pelo vírus da gripe A H1N1. A administração do ginsenosídeo, resultou no aumento da proliferação de linfócitos no baço, estímulo da produção de interferão IFN- $\gamma$  e uma diminuição na produção da interleucina IL-6 (Lee et al., 2014).

Jang et al. (2008) mostraram que um extrato de ginseng vermelho inibia não só a morte celular induzida pelo vírus influenza A, como reduzia a produção de citocinas inflamatórias, IFN- $\gamma$  e a formação de espécies reativas de oxigénio, pelo que os autores consideraram que o extrato conferia efeitos protetores sobre a infecção pelo vírus da gripe.

Após a infecção com o vírus influenza A, aos ratos a que foi administrado, por via oral, extrato de ginseng durante um período de tempo determinado apresentaram múltiplos efeitos modificadores do sistema imunitário, tais como estimulação na produção de proteínas antivirais, importantes na resposta imunitária, e menos células inflamatórias nas suas paredes brônquicas. O estudo indicou os efeitos benéficos do extrato de ginseng vermelho sobre a prevenção de infeções por vírus da gripe A e que resultariam de capacidade de modificação imunológica induzida pelo ginseng (Alamgir e Uddin, 2010).

Aos murganhos tratados previamente com extrato de ginseng antes da infecção viral, verificou-se uma melhoria contra a infecção com H1N1 (A / PR / 8/34) e H3N2 (A / Philippines / 82). Além disso, os roedores imunizados com vírus influenza A inativado aos quais foi também administrado simultaneamente ginseng apresentaram uma significativa melhoria específica na produção de anticorpos IgA e IgG no pulmão após infecção por vírus, sugerindo que o ginseng pode ter um papel como adjuvante anti-gripal (Lee et al., 2014; Yoo et al., 2012b).

Os efeitos anti-inflamatórios exercidos pelo ginseng, reduzindo a produção de citocinas IL-6 e IL-8, podem ser benéficos para prevenir a gravidade da gripe. As respostas inflamatórias podem ser responsáveis pelos sinais patológicos em seres humanos infectados com vírus da gripe (Takano et al., 2011).

Nas infecções há stress oxidativo e que está, muitas vezes, correlacionado com a libertação de mediadores inflamatórios a partir das células epiteliais humanas infectadas. Para investigar os efeitos potenciais de extratos de ginseng vermelho nos eventos mediados pelo stress oxidativo em situação de infecção pelo vírus Influenza A, foram determinados os níveis de EROs em células epiteliais alveolares humanas, denominadas A549. O extrato vermelho de ginseng foi capaz de diminuir a produção de EROs nas células infectadas mas não afetou a geração de EROs em células A549 não infectadas (Lee et al., 2014). O mesmo extrato foi capaz de evitar os efeitos citopatogénicos nas células A549 bem como a sua morte, induzidas pelo vírus, sem afetar, contudo, as mesmas células não infectadas (Lee et al., 2014).

Existe uma quantidade significativa de evidências experimentais de imunomodulação como uma das estratégias importantes para melhorar a defesa do corpo contra a infecção viral. Ginseng tem várias funções imunomoduladoras (Jang et al., 2008). Estes autores mostraram que o extrato de ginseng vermelho foi capaz de inibir a morte celular induzida pelo vírus influenza A, reduzir a produção de citocinas inflamatórias e IFN- $\gamma$  bem como a formação de EROs.

O poder do ginseng para amplificar a eficácia das vacinas administradas quando o ginseng está em circulação denominado como “adjuvante de vacina” tem sido avaliado. Estudos pré-clínicos demonstram que a administração de extrato de ginseng durante uma semana produz um efeito protetor à infecção pelo vírus influenza de 20-30% (Quan et al., 2007).

A combinação do antígeno viral inativado com o ginseng confere uma maior capacidade de diminuir a imunopatogenicidade, conseqüente de infecção viral e uma terapêutica-adjuvante

com ginseng na vacinação assegura que o procedimento se assemelhe o mais possível ao processo biológico da infecção, sendo capaz de iniciar uma resposta imune suficientemente potente (Song et al., 2014; Song et al., 2009).

## **5. Conclusão**

A presente revisão bibliográfica permitiu verificar que a ação biológica de *Panax ginseng* inclui atividade antioxidante, anti-inflamatória, adaptogénea, neuroprotetora, cardiovascular, imunomoduladora, entre outras propriedades.

O emprego do extracto de Ginseng coreano como imunomodulador encontra-se descrito numa pluralidade de estudos científicos com diferentes modelos experimentais, sendo a propriedade imunoestimulante atribuída à presença dos seus principais constituintes, os ginsenosídeos e seus metabolitos, embora nalguns casos também seja atribuída aos polissacáridos. Os mecanismos de ação também são diversos, embora particularmente associados ao sistema imune não específico.

Revelou-se que os ginsenosídeos atuam como captadores de radicais livres no stress oxidativo, activando o sistema antioxidante do organismo, alterando as atividades específicas das enzimas antioxidantes como glutathione redutase, SOD (superoxido dismutase) e catalase.

Embora o próprio ginseng possa exercer efeitos antivirais diretos através da inibição da ligação viral, penetração da membrana e replicação, as principais atividades antivirais do ginseng são atribuídas ao aumento da imunidade do hospedeiro. Estes dados permitem considerar que a ação imunomoduladora do ginseng pode permitir a sua utilização no tratamento e na prevenção da gripe e constipação.

Ao farmacêutico, como profissional de saúde e interveniente ativo na saúde da população, cabe estar atento à utilização de produtos naturais por parte dos utentes. É o farmacêutico que, estando mais próximo da população, se pode aperceber melhor da utilização deste tipo de produtos pelo utente e intervir sempre que considere adequado. Esta intervenção inclui não só uma ação direta com o utente mas também através de um possível diálogo com o seu médico assistente, porque muitas vezes o clínico desconhece a utilização simultânea dos medicamentos convencionais e produtos de origem natural por parte do doente. A interação possível entre os medicamentos convencionais e os produtos naturais não é de desprezar, para além dos próprios efeitos secundários do produto natural. Estes factos dificultam um processo de farmacovigilância, praticamente nulo no que concerne aos produtos naturais, não só porque são considerados inócuos, como também os efeitos terapêuticos são subvalorizados, e na maioria dos casos são suplementos alimentares.

No que concerne à utilização de *P. ginseng*, estudos têm revelado que os efeitos secundários associados ao ginseng são mínimos, desde que a dose administrada seja a recomendada. Tais efeitos incluem: náuseas, diarreia, dor abdominal, vômitos, flatulência, ou distúrbios de sono (Lee e Son, 2011). Contudo, foi já relatado um caso designado por “síndrome de abuso ginseng” cuja sintomatologia era semelhante à dos efeitos originados pelos corticosteroides: insónia, hipertensão, erupções cutâneas, edema, diarreia, particularmente de manhã (Cunha e Roque, 2005; Nocerino et al., 2000; WHO, 1999). No entanto, convém referir que esta sintomatologia foi atribuída a uma sobredosagem num período de um mês.

Para além dos efeitos secundários, vários estudos têm mostrado possíveis interações entre ginseng e anticoagulantes orais, anti-inflamatórios não esteróides, contraceptivos orais à base de estrogénios, anti-hipertensores e hipoglicemiantes (Izzo e Ernst, 2009; WHO, 1999).

Do exposto, apesar dos benefícios do ginseng descritos anteriormente, não se podem desprezar os seus efeitos secundários bem como as possíveis interações com medicamentos. O papel do farmacêutico é, pois, importante no aconselhamento e no acompanhamento do utente que queira utilizar ginseng.

## 6. Referências

- Alamgir M, Uddin SJ. (2010). Recent advances on the ethnomedicinal plants as immunomodulatory agents. *Ethnomedicine*. In: Chattopadhyay D. editor. *Ethnomedicine: A Source of Complementary Therapeutics*. Kerala, India: Research Signpost; pp. 227-244.
- Amato P., Christophe S., Mellon P.L. (2002). Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause*, 9(2): 145–150.
- Andrade, A.S.B.C. (2009). Ensaio farmacológico clínico com extrato das raízes do *Panax ginseng* C. A. Meyer no tratamento da fibromialgia, Universidade Federal da Paraíba, Brasil.
- Anónimo (2012). Ginsana. Folheto informativo: informação para o utilizador. Aprovado em 13-03-2012. INFARMED.
- Antunes J., Chambel M., Borrego L., Prates S., Loureiro V. (2013). Infecções respiratórias virais na criança. *Acta Pediatr Port.* 44(1): 9-14.
- Auerbach P., Oselame G.B., Dutra DA. (2013). Revisão histórica da gripe no mundo e a nova H7N9. *Rev Med Saude Brasília*, 2(3): 183-97.
- Awang D., Li M. (2008). The pharmacologically active constituents of white and red ginseng root. *Herbal Gram* 80: 38-49.
- Barnes A.S., Powell-Griner E., McFann K., Nahin R.L.(2004). Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data*, 343: 1–19.
- Bhattacharyya R.P., Grad Y.H., Hung D.T. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19<sup>th</sup>ed., Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J., Loscalzo J. (Eds.). *Genomics and Infectious Disease*, pp. 778.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Influenza Virus Genome Sequencing and Genetic Characterization. Acedido a: 14/03/2017. Disponível em:<http://www.cdc.gov/flu/professionals/laboratory/genetic-characterization.htm>.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention (2016a). People at High Risk of Developing Flu-Related Complications. Acedido a: 14/04/2016. Disponível em: [http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm)
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention (2016b). Influenza (Flu). 2016. Acedido a: 14/04/2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov>.
- Chae S., Kang K.A., Youn U., Park J.S., Hyun J.W.(2010). A comparative study of the potential antioxidant activities of ginsenosides. *J Food Biochem.*, 34(1): 31-43.
- Chana L.Y., Kwoka H., Chanb R.W., Peiris M.J., Maka N.K., Wonga R.N., Chanb M., Yuea P.Y.(2011). Dual functions of ginsenosides in protecting human endothelial cells against influenza H9N2-induced inflammation and apoptosis. *J Ethnopharmacol.*137(3): 1542–1546

- Chen B.E., Kondo M., Garnier A., Watson F.L., Puettmann-Holgado R., Lamar D.R., Schmucker D. (2006). The molecular diversity of Dscam is functionally required for neuronal wiring specificity in *Drosophila*. *Cell*, 125(3): 607-620.
- Cheng Y., Shen L.H., Zhang J.T. (2005). Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin.*, 26(2): 143-149.
- Cho I.-K. (2012). Effects of *Panax ginseng* in neurodegenerative diseases. *J Ginseng Res.*, 36(4): 342-353.
- Choi K.-T. (2008). Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Acta Pharmacol Sin.*, 29(9): 1109-1118.
- Christensen L.P. (2008). Chapter 1 - Ginsenosides: Chemistry, Biosynthesis, Analysis, and Potential Health Effects. In: *Advances in Food and Nutrition Research*. Steve, L. T., Academic Press, pp. 1-99.
- Coon J.T., Ernst E. (2002). *Panax ginseng*: A systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.*, 25 (5): 323-344.
- Cristiano M.A.O, Silva M.A.C., Moura M.A., Alves S.F. (2014). Avaliação da utilização dos fitoterápicos: ginseng, maracujá e valeriana em uma drogaria de Aurilândia-Goiás. *Rev Fac Montes Belos (FMB)*, 7(2): 71-87.
- Cruvinel W.M., Júnior D.M., Araújo J.A.P., Catelan T.T.T., Souza A.W.S., Silva N.P., Andrade L.E.C. (2010). Sistema Imunitário – Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.*, 50(4): 434-461.
- Cruzat V.F., Rogero M., Borges M., Tirapegui J. (2007). Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte*, 13(5): 304-310.
- Cunha A.P., Roque O. (2005). Esteróis e Triterpenos: Ácidos Biliares, Precursores das Vitaminas D e Fitosteróis, Cardiotônicos, Hormonas Esteróides, Matérias-primas de Núcleo Esteróide Usadas em Sínteses Parciais e Saponósidos. In: *Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 471-473.
- Don M., Valent F., Korppi M., Canciani M., (2009). Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int.*, 51(1): 91-96.
- Falsey A.R., Walsh E.E. (2000). Respiratory syncytial virus infection adults. *Clin Microbiol Rev.* 13(3): 371-84.
- Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A., Bestebroer T.M., Herfst S., Smith D., Rimmelzwaan G.F., Olsen B., Osterhaus A.D. (2005). Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol.*, 79: 2814-2822.
- Fu L.-M., Li J.-T. (2011). A systematic review of single Chinese herbs for Alzheimer's disease treatment. *Evid-Based Complementary Altern Med.*, Article ID 640284. doi:10.1093/ecam/nep136.

- Gao Y., Chu S.D.F., Li J., Zhang Z., Yan J., Wen Z., Xia C., Mou Z., Wang Z., Bhe W, Guo X., Wei G., Chen N. (2015). Protopanaxtriol protects against 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress in a rat model of Huntington's disease. *Acta Pharmacol Sin.* 36(3): 311–322.
- George F. (2014). História da Gripe. Ministério da Saúde - Direção-Geral da Saúde.
- Ha S.-J., West E.E., Araki K., Smith K.A., Ahmed R. (2008). Manipulating both the inhibitory and stimulatory immune system towards the success of therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Immunol Rev.* 223: 317–333.
- Hammond S.P., Gagne L.S., Stock S.R., Marty F.M., Gelman R.S., Marasco W.A., Poritz M.A., Baden L.R. (2012). Respiratory virus detection in immunocompromised patients with FilmArray respiratory panel compared to conventional methods. *J Clin Microbiol.*, 50(10), 3216–3221.
- Harnack LJ, Rydell SA, Stang J. (2001). Prevalence of use of herbal products by adults in the Minneapolis/St Paul, Minn, metropolitan area. *Mayo Clin Proc.* 76(7): 688-694.
- Helms S. (2004). Cancer prevention and therapeutics: *Panax ginseng*. *Altern Med Rev.*, 9(3): 259–274.
- Hendley J.O., Gwaltney J.M. Jr.(1998). Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev.*10: 243–258.
- Ho Y.-S., So K.-F., Chang R.C. (2010). Anti-aging herbal medicine: hHow and why can they be used in aging-associated neurodegenerative diseases? *Ageing Res Rev.*, 9(3): 354-362.
- Im K., Kim J., Min, H.(2015). Ginseng, the natural effectual antiviral: Protective effects of Korean red ginseng against viral infection. *J Ginseng Res.*, 40(4): 309-314.
- Instituto Ricardo Jorge: Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe. (2016). Acedido a: 14/03/2017. Disponível em: em: <http://www.insa.pt>.
- Izzo A.A., Ernst E. (2009). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*, 69(13): 1777-1798.
- Jang D.-J., Lee M.S., Shin B.-C., Lee Y.-C., Ernst E. (2008). Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.*, 66: 444-450.
- Jang D.-J., Lee M.S., Shin B.-C., Lee Y.-C., Ernst E.(2008). Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.*; 66(4): 444-450.
- Jia L., Zhao Y., Liang X.J. (2009). Current evaluation of the millennium phytomedicine-Ginseng (II): collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese Mmedicine. *Curr Medl Chem.*, 16(22): 2924-2942.
- Jung C.-H., Seog H.-M., Choi I.-W., Park M.-W., Cho H.-Y. (2006). Antioxidant properties of various solvent extracts from wild Ginseng leaves. *LWT - Food Sci Technol.* 39(3): 266-274.
- Kang S., Min H. (2012). Ginseng, the 'Immunity Boost': The effects of *Panax ginseng* on immune system. *J Ginseng Res.*, 36(4):354-368.

- Kang Y.J., Sohn J.T., Chang K.C. (2005). Relaxation of canine corporal smooth muscle relaxation by ginsenoside saponin Rg3 is independent from eNOS activation. *Life Sci.*, 77(1): 74-84.
- Kim D., Song M., Kim S., Jang D., Kim J., Ha B., Kim S.H., Lee K., Kang S. (2013). The improvement of ginsenoside accumulation in *Panax ginseng* as a result of  $\gamma$ -irradiation. *J Ginseng Res.* 37(3): 332–340.
- Kim D.-H. Moon Y.-S. Jung J.-S., Min S.K., Son B.K., Suh H.W., Song D.K. (2003). Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. *Neurosci Let.*, 343 (1), pp. 62-66.
- Kim H.-G., Yoo S.-R., Park H.-J., Lee N.H., Shin J.W., Sathyanath R., Cho J.H., Son C.G. (2011). Antioxidant effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in healthy subjects: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Food Chem Toxicol.*, 49(9): 2229-2235.
- Kim S.-H., Park K.-S. (2003). Effects of *Panax ginseng* extract on lipid metabolism in humans. *Pharmacol Res.* 48(5): 511-513.
- Kitts D., Hu C. (2000). Efficacy and safety of Ginseng. *Public Health Nutr.*, 3(4A): 473-485.
- Kitts D.D., Hu C. (2013). Efficacy and safety of ginseng. *Public Health Nutr.*, 3(4A): 473-485.
- Klajman C. (2015). A gripe sob a ótica da história ecológica: um estudo comparativo entre as pandemias de 1918 e 2009. *Hist R., Goiânia*, 20(3): 118–137.
- Lakshmi T., Roy, A., Geetha R.V. (2011). *Panax ginseng* - A universal panacea in the herbal medicine with diverse pharmacological spectrum – a review. *Asian J Pharm Clin Res.*, 4(1): 14-18.
- Lau A.-J., Toh D.-F., Chua T.-K., Pang Y.K., Woo S.O., Koh H.L. (2009). Antiplatelet and anticoagulant effects of *Panax notoginseng*: Comparison of raw and Steamed *Panax notoginseng* with *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *J Ethnopharmacol.*, 125(3): 380-386.
- Lee D., Lau A. (2011). Effects of *Panax ginseng* on tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation: A mini-review. *Molecules*, 16(4): 2802-2816.
- Lee J.S., Hwang H.S., Ko E.J., Lee Y.N., Kwon Y.M., Kim M.C., Kang S.M. (2014) Immunomodulatory activity of red ginseng against Influenza A virus infection. *Nutrients*, 6: 517-529.
- Lee N.-H., Son C.-G. (2011). Systematic review of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of Ginseng. *J Acupunct Meridian Studies*, 4 (2): 85-97.
- Leung K.W., Wong A. (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chin Med.*, 5(20). doi: 10.1186/1749-8546-5-20.
- Li, N. Liu B., Dluzen D.E., Jin Y. (2007). Protective effects of ginsenoside Rg2 against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells. *J Ethnopharmacol.*, 111(3): 458-463.

- López M.V.N., Cuadrado M.P.G.-S. (2012). A systematic review: antioxidante activity of *Panax ginseng* C.A. Meyer and its major componentes, ginsenosides. *Int J Biomed Pharmaceut Sci.*, 6(1): 1-10.
- Lou, D.-W., Saito, Y., Zarzycki, P., Ogawa M., Jinno K. (2006). Isocratic separation of ginsenosides by high-performance liquid chromatography on a diol column at subambient Ttemperatures. *Anal Bioanal Chem.* 385 (1): 96-104.
- Lü J.-M., Yao Q., Chen C. (2009). Ginseng compounds: An update on their molecular mechanisms and medical applications. *Curr Vasc Pharmacol.*, 7(3): 293–302.
- Medina R.A., García-Sastre A. (2011). Influenza A viruses: new research developments. *Nature Rev. Microbiol.* 9(8): 590–603.
- Mendieta M.C., Heck R.M., Ceolin S., Souza A.D.Z., Vargas N.R.C., Piriz M.A., Borges A.M. (2015). Medicinal plants indicated for flu and colds in the South of Brazil. *Rev. Eletr. Enf.*;17(3). <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v17i3.28882>.
- Morato M. (2014). Gripe e constipação. *Fisiopatologia e Farmacoterapia I*; 2014; Porto, Portugal; 21.
- Nahas R., Balla A. (2011). Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Can Fam Physician*, 57(1): 31-36.
- Naval M.V., Gómez-Serranillos M.P., Carretero M.E., Villar A.M. (2007). Neuroprotective effect of a ginseng (*Panax ginseng*) root extract on astrocytes primary culture. *J Ethnopharmacol.*, 112(2): 262-270.
- Nocerino E., Amato M., Izzo, A.A. (2000). The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*, 71: S1-S5.
- Nunes L.A.S., Silva F.O.C., Ceglio A.C., Venturini T.S. 2011). Effects of *Panax ginseng* supplemetation upon oxidative stress and skeletal muscle damage biomarkres induced by acute forced exercise in rats. *Rev Ciências Saúde*, 1(1).
- Paek I.B., Moon Y., Kim J., Ji H.Y., Kim S.A., Sohn D.H., Kim J.B., Lee H.S. (2006). Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats. *Biopharm Drug Dispos.*, 27(1): 39–45.
- Pagliarone A.C.; Sforcin J.M.(2009). Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. *Biosaúde, Londrina*, 11(1): 57-90.
- Palmenberg A.C., Rathe J.A., Liggett S.B. (2010). Analysis of the complete genome sequences of human rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol.*, 125(6): 1190–1199.
- Panossian A., Wagner H. (2005). Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytother Res.*, 19(10): 819-838.
- Park, J., Rhee, D. e Lee, Y. (2005). Biological activities and chemistry of saponins from *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Phytochem Rev.*, 4 (2): 159-175.
- Pechirra P., Costa I., Cristóvão P., Roque C., Barreiro P., Duarte S., Machado A., Rodrigues A.P., Nunes B., Guiomar R. (2015). Caraterização virológica dos vírus da gripe que

circularam em Portugal na época 2014/2015. *Inst Nac Saúde Doutor Ricardo Jorge, Boletim Epidemiológico Observações*, 14: 14-19

- Proctor J.T.A., Sullivan A.J., Rupasinghe V.P.V., Jackson C.-J. C. (2011). Morphological and ginsenoside differences among North American Ginseng leaves. *J Ginseng Res.* 35(2): 155-161 .

- Qi L.-W., Wang C.-Z., Yuan C.-S. (2010). American Ginseng: Potential structure-function relationship in cancer chemoprevention. *Biochem Pharmacol.*, 80(7): 947-954.

- Qi L.W., Wang C.Z., Yuan C.S. (2011). Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry*, 2(8): 689–699.

- Quan F.S., Compans R.W., Cho Y.K., Kang S.M. (2007). Ginseng and *Salviae* herbs play a role as immune activators and modulate immune responses during influenza virus infection. *Vaccine.* 25(2): 272–282.

- Radad K., Gille G., Liu L., Rausch W.D. (2006). Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Sci.* 100 (3): 175-186.

- Rajadurai N. (2016). Does the transmission of viral infectious diseases depend on social network contacts, weather conditions and animal ownership? A look at common cold in Qatar. *Qatar Foundation Annual Research Conference Proceedings: Vol. 2016 1, HBSP1767.* 7 <http://dx.doi.org/10.5339/qfarc.2016.HBSP1767>.

- Rubin M. ., Ford L.C., Gonzales R. (2015). Harrison's Principles of Internal Medicine, 19<sup>a</sup>ed., Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J., Loscalzo J. (Eds.). Sore Throat, Earache, and Upper Respiratory Symptoms, pp. 225.

- Schlag E.M., Mcintosh M. S. (2006). Ginsenoside content and variation among and within American Ginseng (*Panax quinquefolius* L.) populations. *Phytochemistry*, 67(14): 1510-1519.

- Seong Y.H., Shin C.S., Kim H.S. Baba A. (1995). Inhibitory effects of ginseng total saponins on glutamate-induced swelling of cultured astrocytes. *Biol. Pharmaceut Bull.*, 18: 1776-1778.

- Serrão M. (2016). Profilaxia e tratamento convencional e complementar da gripe e constipação. Tese Mestrado integrado Ciências Farmacêuticas. Universidade do Algarve, pp. 6-17.

- Shi Q., Hao Q., Bouissac J., Lu Y., Tian S., Luu B. (2005). Ginsenoside-Rd from *Panax notoginseng* enhances astrocyte differentiation from neural stem cells. *Life Sci.*;76(9): 983–95.

- Simasek M., Blandino D.A. (2007). Treatment of the common cold. *Am Fam Physician*, 75(4): 515-520.

- Skopińska-Różewska, E. (2009). Immunotropic and anti-tumor effects of plant adaptogens. I. *Panax ginseng*. *Cent Europ J Immunol.*, 34 (3): 207-211.

- Song J.H., Choi H.J., Song H.H., Hong E.H., Lee B.R., Oh S.R., Choi K., Yeo S.G., Lee Y.P., Cho S., et al. (2014). Antiviral activity of ginsenosides against coxsackievirus B3, enterovirus 71, and human rhinovirus 3. *J Ginseng Res.*, 38(3): 173-179.

- Song X., Zang L., Hu S. (2009). Amplified immune response by ginsenoside-based nanoparticles (ginsomes). *Vaccine*, 27(17): 2306-2311.
- Sünram-Lea S.I., Birchall R.J., Wesnes K.A., Petrini O. (2005). The effect of acute administration of 400 mg of *Panax ginseng* on cognitive performance and mood in healthy young volunteers. *Curr Top Nutr Res.*, 3(1): 65-74.
- Tadeu L., Figueiredo M. (2009). Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.*, 35(9): 899-906.
- Takano T., Tajiri H., Kashiwagi Y., Kimura S., Kawashima H. (2011). Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 30(1): 117-120.
- Tan W.C. (2005). Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin. Pulm Med.*, 11(1): 21-26.
- Taubenberger J.K., Morens D.M. (2008). The pathology of influenza virus infections. *Ann Rev Pathol.*, 3: 499-522.
- Tawab, M. A., Bahr, U., Karas, M., Wurglics M., Schubert-Zsilavec M. (2003). Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. *Drug Metab Dispos.*, 31(8): 1065-1071.
- Vuksan V., Sievenpiper J., Jovanovski E., Jenkins A.L. (2010). Current clinical evidence for Korean red ginseng in management of diabetes and vascular disease: a Toronto's ginseng clinical testing program. *J Ginseng Res.*, 34(4): 264-273.
- Wang B., Zhu Q., Man X., Guo L., Hao L. (2014). Ginsenoside Rd inhibits apoptosis following spinal cord ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res.*, 6(9): 1678-87.
- Wee J.J., Park K.M., Chung A.-S. (2011). Biological activities of Ginseng and its application to human health. In In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 8.
- WHO (1999). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants: Radix ginseng*. Geneva, WHO Publications.
- Woods C.R., Bryant K.A. (2013). Viral infections in children with community-acquired pneumonia. *Curr. Infect Dis Rep.*, 15(2): 177-183.
- Xie J.T., Shao Z.H., Vanden Hoek T.L., Chang W.T., Li J., Mehendale S., Wang C.Z., Hsu C.W., Becker L.B., Yin J.J., Yuan C.S. (2006). Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.*, 532(3):201-207.
- Ye R., Zhang X., Kong X., Han J., Yang Q., Zhang Y., Chen Y., Li P., Liu J., Shi M., Xiong L., Zhao G. (2011). Ginsenoside Rd attenuates mitochondrial dysfunction and sequential apoptosis after transient focal ischemia. *Neuroscience*, 178: 169-180.
- Yin SY, Kim H.J., Kim H.J. (2013). A comparative study of the effects of whole red ginseng extract and polysaccharide and saponin fractions on influenza A (H1N1) virus infection. *Biol Pharm Bull.*, 36(6): 1002-1007.

- Yoo D.G., Kim M.C., Park M.K., Park K.-M., Quan F.-S., Song J.-M., Wee J.J., Wang B.Z., Cho Y.-K., Compans R.W., Kang S.-M. (2012b). Protective effect of ginseng polysaccharides on influenza viral infection. *PLoS One*, 7(3): e33678.
- Yoo D.G., Kim M.C., Park M.K., Song J.M., Quan F.S., Park K.M., Cho Y.K., Kang S.M. (2012a). Protective effect of Korean red ginseng extract on the infections by H1N1 and H3N2 influenza viruses in mice. *J Med Food*, 15: 855-862.
- Yun T. K., Choi S.-Y. (1998). Non-organ specific cancer prevention of Ginseng: A prospective study in Korea. *Int J Epidemiol.*, 27: 359-364.
- Zhang G., Liu A., Zhou Y., San X., Jin T., Jin Y. (2008). *Panax ginseng* ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia. *J Ethnopharmacol.* 115(3): 441-448.
- Zhang J.J., Su H., Zhang L., Liao B., Xiao S., Dong L., Hu Z., Wang P., Li X., Huang Z., Gao Z., Zhang L., Shen L., Cheng R., Xu J., Chen S. (2017). Comprehensive characterization for ginsenosides biosynthesis in Ginseng root by integration analysis of chemical and transcriptome. *Molecules* 22: 889. doi:10.3390/molecules22060889.
- Zhao H. F., Li Q., Li Y. (2011). Long-term ginsenoside administration prevents memory loss in aged female C57BL/6J mice by modulating the redox status and up-regulating the plasticity-related proteins in hippocampus. *Neuroscience*, 183: 189-202.
- Zhou W., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C.J. (2004). Molecular mechanisms and clinical applications of ginseng root for cardiovascular disease. *Med Sci Monit.*, 10: 187–192.