

Como os adaptógenos influenciam a performance cognitivo-mental: uma revisão integrativa

How adaptogens influence cognitive-mental performance: an integrative review

Cómo los adaptógenos influyen en el rendimiento cognitivo-mental: una revisión integrativa

Recebido: 07/07/2022 | Revisado: 19/07/2022 | Aceito: 21/07/2022 | Publicado: 27/07/2022

Ângela Zago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8719-8571>
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
E-mail: angela.zago@grad.ufsc.br

Melissa Negro-Dellacqua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5738-5509>
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
E-mail: melissanegroLuciano@gmail.com

Resumo

Dada a alta demanda pela otimização do desempenho pessoal em vários aspectos da vida social e, tendo em vista as prevalentes situações de estresse da vida moderna, foram aperfeiçoados os adaptógenos, termo cunhado em 1943 pelos russos. O objetivo deste estudo é analisar essas substâncias “tônicas” que aumentavam a performance física em soldados durante a II Guerra Mundial, e que adquiriram uma nova abordagem nos anos seguintes, tomando espaço significativo na melhora da performance cognitivo-mental. Para tal, o estudo, uma revisão integrativa da literatura, será baseado nas plataformas científicas Scientific Eletronic Library Online – SCIELO, Google Acadêmico, a U. S. National Library of Medicine (NLM) - PubMed e ScienceDirect. Espera-se encontrar correlação entre o uso de adaptógenos na melhora da resposta a eventos estressores, promovendo, por fim, a performance cognitivo-mental. Os estudos demonstram que os adaptógenos apresentam ações positivas na memória, na função cognitiva e neuroproteção; também demonstram efeito ansiolítico, nootrópico e antiestresse. Dentre as doenças, há evidências de que os adaptógenos possam ter benefício na Doença de Parkinson e na de Alzheimer. A Ashwagandha, especialmente, recebe destaque nos estudos. Uma limitação do presente trabalho, é que a maioria dos estudos recentes obtidos como resultados foram também apresentados na forma de revisão da literatura, deixando claro que há necessidades de novas evidências científicas. Mesmo assim, os resultados corroboram para novas pesquisas relacionadas com a compreensão das propriedades terapêuticas dos adaptógenos, com foco, principalmente, em estudos clínicos.

Palavras-chave: Fitoquímicos; Cognição; Estresse fisiológico.

Abstract

Given the high demand for optimizing personal performance in various aspects of social life, and in view of the prevalent stress situations in modern life, adaptogens, a term coined in 1943 by the Russians, were perfected. The aim of this study is to analyze these “toning” substances that increased physical performance in soldiers during World War II, and which acquired a new approach in the following years, taking a significant role in improving cognitive-mental performance. To this end, the study, an integrative literature review, will be based on the scientific platforms Scientific Electronic Library Online - SCIELO, Google Scholar, the U.S. National Library of Medicine (NLM) - PubMed and ScienceDirect. It is expected to find a correlation between the use of adaptogens in improving the response to stressful events, ultimately promoting cognitive-mental performance. Studies show that adaptogens have positive actions on memory, cognitive function and neuroprotection; also demonstrate anxiolytic, nootropic and anti-stress effect. Among the diseases, there is evidence that adaptogens may have benefit in Parkinson's and Alzheimer's disease. Ashwagandha, especially, is highlighted in studies. A limitation of the present work is that most recent studies obtained as results were also presented in the form of a literature review, making it clear that there is a need for new scientific evidence. Even so, the results support new research related to the understanding of the therapeutic properties of adaptogens, focusing mainly on clinical studies.

Keywords: Phytochemicals; Cognition; Physiological stress.

Resumen

Dada la gran demanda por optimizar el desempeño personal en diversos aspectos de la vida social, y ante las situaciones de estrés predominantes en la vida moderna, se perfeccionaron los adaptógenos, término acuñado en 1943 por los rusos. El objetivo de este estudio es analizar estas sustancias “tonificantes” que aumentaron el rendimiento físico de los soldados durante la Segunda Guerra Mundial, y que adquirieron un nuevo enfoque en los años siguientes, teniendo un papel significativo en la mejora del rendimiento cognitivo-mental. Para ello, el estudio, una revisión

integradora de la literatura, se basará en las plataformas científicas Scientific Electronic Library Online - SCIELO, Google Scholar, la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (NLM) - PubMed y ScienceDirect. Se espera encontrar una correlación entre el uso de adaptógenos en la mejora de la respuesta a eventos estresantes, favoreciendo en última instancia el rendimiento cognitivo-mental. Los estudios muestran que los adaptógenos tienen acciones positivas sobre la memoria, la función cognitiva y la neuroprotección; también demuestran efecto ansiolítico, nootrópico y antiestrés. Entre las enfermedades, existe evidencia de que los adaptógenos pueden tener beneficios en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Ashwagandha, especialmente, se destaca en los estudios. Una limitación del presente trabajo es que los estudios más recientes obtenidos también se presentaron en forma de revisión de la literatura, dejando claro que existe la necesidad de nueva evidencia científica. Aun así, los resultados respaldan nuevas investigaciones relacionadas con la comprensión de las propiedades terapéuticas de los adaptógenos, centrándose principalmente en estudios clínicos.

Palabras clave: Fitoquímicos; Cognición; Estrés fisiológico.

1. Introdução

Nos últimos anos, com o crescente interesse das pessoas em aumentar a produtividade nos estudos e no trabalho, haja vista a alta competitividade encontrada nesses meios, faz-se ascender a busca por alternativas de melhora da performance mental, assim como para lidar com as pressões sociais. Dentre tais buscas, encontram-se os “adaptógenos” (também conhecidos por fitoquímicos) e, ainda, dentro desta denominação, os “nootrópicos”, considerados “drogas da inteligência” (De Souza et al., 2021).

O termo adaptógeno foi criado para definir substâncias que possuem a capacidade de aumentar a resistência a um amplo espectro de fatores prejudiciais (estressores) de diferentes aspectos físicos, químicos e biológicos. Com ação reguladora do metabolismo, tais substâncias aumentam a capacidade de um organismo se adaptar a fatores ambientais e podem evitar danos provenientes dessas intempéries. Não obstante, um nootrópico, especificamente, é uma ramificação dos adaptógenos com ênfase no aumento da performance cognitiva (De Souza et al., 2021; Panossian, 2017).

Dentre os parâmetros abarcados na performance cognitiva, pode-se citar a função executiva, que representa processos mentais complexos que produzem significado às informações que chegam, assim como dá aval às consecutivas ações de iniciação, planejamento, organização, sequenciamento, troca, inibição e resolução de problemas. Além disso, a atenção, que propicia a concentração, com foco direcionado às informações de maior relevância para a pessoa, dá significado aos processos cerebrais que norteiam a performance cognitiva (Burda et al., 2021).

A partir disso, vários adaptógenos citados na literatura apresentam efeitos cognitivos. Em termos gerais, estes efeitos podem estar relacionados com os seus grupos fitoquímicos. A exemplo dos fenólicos e o seu subgrupo de polifenóis, que atualmente atraem a atenção para o benefício antioxidante, nitidamente relacionado à saúde cardiovascular. Já os terpenos demonstram evidências científicas de efeitos cognitivos e de humor benéficos. Estão presentes em várias ervas comestíveis que expressam monoterpênicos, como a sálvia, o alecrim, e o hortelã-pimenta; ou em ervas que apresentam diterpenos, como o *Ginkgo biloba*; e vários triterpenos, incluindo o Ginseng e a *Bacopa monnieri* (Kennedy, 2019; Sharma et al., 2021).

Tratando-se de alcaloides, baixas doses de cafeína parecem ser uma abordagem racional para a melhora da função cognitiva (Kennedy, 2019). Além disso, os flavonoides, relacionados positivamente com a cognição por seu consolidado efeito antioxidante, são protetivos contra o estresse oxidativo, que pode alterar a função mitocondrial e contribuir para um estado inflamatório, causando danos celulares cerebrais e, até mesmo, morte celular. Macroscopicamente, tais efeitos levam à neurodegeneração e ao declínio cognitivo, que podem ser atenuados com os efeitos benéficos dos flavonoides (Baroni et al., 2021; Sharma et al., 2021).

Diante disso, a ação fitoquímica dos adaptógenos pode ser atrelada, como resultado, à melhora da qualidade de vida das pessoas, ressignificando a demanda produtiva daqueles que buscam a melhora da performance em alguma área de atuação da vida. Por meio da alteração das condições, potencialidades e capacidades humanas, obtém-se um desempenho apurado nas esferas neuro-cognitivas e físico-corporal, melhorando, por fim, o desempenho pessoal em uma pessoa saudável (De Castro,

2020).

Como já há evidências científicas claras sobre o benefício de alguns adaptógenos na função cognitiva, e dada a importância do tema no que concerne à proposta de alternativas para a melhora da performance humana, o presente estudo contribuirá para a elucidação dos efeitos adaptogênicos no desempenho pessoal.

2. Metodologia

Será utilizada a revisão integrativa para levantamento e análise de dados. A pesquisa se caracteriza por ser um estudo descritivo, um método de revisão mais amplo no qual pode-se utilizar diferentes abordagens metodológicas, sejam qualitativas ou quantitativas (Souza, Dias e Carvalho, 2010). É possível reunir e sintetizar dados de um tema fazendo-se uma conclusão dos resultados mostrados nos diferentes estudos, desde que tratem de problemas iguais ou semelhantes (Pompeo, Rossi e Galvão, 2009). Assim, vale destacar que existirá nessa pesquisa uma adequação rígida em relação ao cumprimento das regras metodológicas. Como questão central do estudo, foi definida a seguinte pergunta: O uso de adaptógenos pode melhorar a performance cognitivo-mental em indivíduos saudáveis?

Para isso, foi realizada a busca de artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais indexados na plataforma Scientific Electronic Library Online – SCIELO, Google Acadêmico, a U. S. National Library of Medicine (NLM) - PubMed e ScienceDirect. As plataformas anteriores foram escolhidas por serem plataformas de pesquisas de amplo acesso. A pesquisa dos artigos foi realizada entre janeiro até dezembro de 2021, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “adaptogens and cognitive performance” (adaptógenos e performance cognitiva). Os artigos foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: abordar o uso de adaptógenos e o impacto na função cognitiva como “assunto”, ser redigido nas línguas portuguesa e/ou inglesa, estar disponível na íntegra, e por fim, terem sido publicados em 2021. Os artigos que não se enquadrarem nesse contexto foram excluídos da pesquisa, bem como os artigos duplicados em bases de dados diferentes.

Para coleta de dados, foi utilizado o roteiro de pesquisa elaborado pelos autores, contemplando os seguintes itens: título, autoria e ano, método/delineamento, objetivos e conclusão do estudo.

3. Resultados e Discussão

Primeiramente, faz-se necessário salientar alguns dos principais objetivos do uso dos adaptógenos: a melhora da função cognitiva. Diante disso, e tendo em vista a grande demanda de carga de trabalho e de estudos que envolve o aprimoramento intelectual visto em múltiplos setores da sociedade, seja por questões de memória, concentração e foco, seja pelo intuito de melhorar o estado de alerta, os adaptógenos, que já eram usados tradicionalmente, agora são trazidos à luz da ciência.

No presente estudo, utilizaram-se os dois descritores (adaptógenos e performance cognitiva) nas plataformas descritas anteriormente, sendo encontrados 381 artigos na base de dados. Após a triagem conforme os critérios de inclusão do estudo, 22 artigos foram selecionados para a avaliação. Assim, o Quadro 1 e a Tabela 1 mostram a síntese dos artigos selecionados:

Tabela 1: Artigos encontrados nas plataformas conforme critérios de inclusão.

Critério de seleção	Plataformas Scielo, Google Acadêmico, Pubmed e ScienceDirect
1ª seleção: descritores	3410 artigos
2ª seleção: artigos publicados entre janeiro e dezembro de 2021	381 artigos
3ª seleção: artigos de revisão, artigos com estudos pré-clínicos e estudos clínicos que relacionavam os adaptógenos com a performance cognitiva	22 artigos

Fonte: Autores.

Quadro 1: Síntese de análise dos artigos selecionados a partir dos descritores “adaptógenos e performance cognitiva” obtidos como resultados da presente revisão integrativa (Fonte: autoras).

TÍTULO	AUTORIA E ANO	MÉTODO/DELINEAMENTO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
A Review on Medhya Rasayanas: A Brain Bracer	(Upadhyay et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	Explorar as várias drogas relacionadas ao Medhya Rasayana (no sistema ayurvédico) e sua eficácia na presente era.	Devido ao fato de que não há medicamentos potencialmente neurotônicos e aplicáveis em desordens mentais, a medicina ayurvédica promove essa ação por meio de ervas com ação adaptogênica. No entanto, faz-se necessário aprofundar os conhecimentos sobre tais plantas medicinais, bem como seus efeitos adversos.
Adaptogens: New Age Healing Gems for Physical Wellbeing	(Sharma et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	Elucidar a carga de compostos adaptogênicos, seus recursos e suas aplicações médicas para o bem-estar humano.	Os adaptógenos naturais de plantas são compostos potenciais com efeitos inespecíficos no alívio de estresse, doenças, fraqueza física, ansiedade e para melhorar a saúde mental. Eles contêm uma infinidade de impulsadores bioquímicos como alcalóides e flavonóides que são os grandes responsáveis por tais ações. No entanto, há uma lacuna acerca do conhecimento, do uso e da descoberta de novos adaptógenos na ciência que demandam mais estudos.
Caffeine alternatives: Searching a herbal solution	(Nimbhorkar e Sing, 2021)	Revisão integrativa da literatura	Afirmar que extratos de ervas ou plantas podem ser usados como impulsadores de energia como alternativa à cafeína e alguns estimulantes químicos.	Todas as ervas naturais que são revisadas no estudo podem ter o potencial de substituir cafeína com alta probabilidade de ser uma alternativa melhorada em termos de sabor e benefícios para a saúde.
<i>Cordyceps militaris</i> : An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity	(Jędrejko et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	Apresentar a composição química e propriedades medicinais de corpos de frutificação e micélio de <i>Cordyceps militaris</i> , bem como micélio de culturas <i>in vitro</i> .	A inclusão do extrato de <i>C. militaris</i> na dieta pode trazer diversos benefícios à saúde; além disso, o consumo de muitas espécies de cogumelos que podem ser cultivados com lixo doméstico popularizará o setor de cogumelos na economia sustentável de muitas regiões do mundo. Ao mesmo tempo, muitos compostos bioativos dificultam os ensaios clínicos e cria problemas para o desenvolvimento de medicamentos baseados em extratos de cogumelos. Uma única substância, no entanto, pode ter um efeito terapêutico menor e pode não apresentar efeitos sinérgicos com outros compostos presentes nos corpos de frutificação dos cogumelos. Dentre todas as substâncias bioativas citadas nos estudos, o maior potencial terapêutico está associado à cordicepina. Relatórios científicos recentes indicam o potencial da cordicepina como agente antiviral contra o SARS-CoV-2 no COVID-19.
Adaptogenic Properties of a Phytoecdysteroid-Rich Extract from the Leaves of <i>Spinacia oleracea</i> L.	(Sidorova et al., 2021)	Teste pré-clínico em modelos <i>in vivo</i>	Avaliar a resistência inespecífica de ratos em relação à manifestação de efeitos farmacológicos causados pelo efeito combinado de fitoecdisteroides e outros compostos bioativos menores incluídos no espinafre, em condições de aumento do gasto energético físico e induzida por imobilização estresse emocional.	Como resultado do consumo diário de 26 dias de FFI, observamos um efeito ansiolítico em estudos fisiológicos. O FFI evitou o aumento do teor de aminas biogênicas no sangue, principais marcadores do sistema de estresse, e teve efeito positivo no metabolismo lipídico dos ratos. Os resultados obtidos demonstram um efeito de “suavização” na reação do corpo em resposta a condições de estresse induzidas.

Effects of a <i>Bacopa monnieri</i> extract (Bacognize®) on stress, fatigue, quality of life and sleep in adults with self-reported poor sleep: A randomised, double-blind, placebo-controlled study	(Lopresti et al., 2021)	Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Examinar os efeitos de um extrato de <i>Bacopa monnieri</i> (Bacognize®) no sono, qualidade de vida e fadiga em adultos com auto-relato de sono ruim. Alterações em vários hormônios salivares associados ao estresse, sono, fadiga e inflamação também foram avaliadas para ajudar a elucidar os potenciais mecanismos de ação associados à suplementação de <i>Bacopa monnieri</i> .	A suplementação de <i>Bacopa monnieri</i> não melhorou os padrões de sono mais do que o placebo em adultos com problemas de sono auto-relatados. No entanto, com base em resultados de medidas de resultados secundários, <i>B. monnieri</i> foi associada a maiores melhorias na saúde física e emocional, conforme medido pelo SF-36 (formulário de avaliação). Em particular, houve melhorias nos escores das subescalas de bem-estar emocional, saúde geral e dor corporal. Uma análise das mudanças nas concentrações hormonais ao longo do tempo também revelou que <i>Bacopa monnieri</i> estava associado a reduções na imunoglobulina A salivar (sIgA), α -amilase salivar (SAA) e diferenças nas concentrações matinais de cortisol salivar entre os dois grupos (como evidenciado por concentrações principalmente diminuídas no grupo placebo). Ensaios clínicos futuros em populações especificamente recrutadas serão necessários para validar esses achados secundários.
Brahmi (<i>Bacopa monnieri</i>): a mental illness drug	(Singh et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	Enfatizar os componentes e a aplicação desse tipo da <i>B. monnieri</i> como um medicamento fitoterápico	Este artigo de revisão atual contém um espectro de informações sobre <i>Bacopa monnieri</i> sob as principais informações gerais, estudos farmacognósticos, químicos, farmacológicos, clínicos com referências.
A review on putative mechanism of action of nootropic herb <i>Bacopa monnieri</i>	(Geetha et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	A presente revisão irá amalgamar a neurociência molecular com a pesquisa comportamental e também para examinar os efeitos proeminentes do extrato padronizado de <i>Bacopa monnieri</i> na ação do sistema nervoso central.	A presente revisão premedita sobre nootrópico natural <i>Bacopa monnieri</i> para aumentar foco e concentração e aumentar atividade de neurotransmissores induzidos por fitoquímicos que melhoraram a transmissão sináptica.
Potential benefits of incorporating <i>Astragalus membranaceus</i> into the diet of people undergoing disease treatment: An overview	(Ny et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	Examinar as vantagens e a importância do medicamento fitoterápico a base de <i>A. membranaceus</i> , bem estabelecido como aditivo alimentar e que pode promover o bem-estar e melhorar a saúde geral, além de aliviar alguns dos efeitos colaterais relacionados ao apetite associados a certos tratamentos de doenças.	O <i>Astragalus membranaceus</i> demonstrou ter muitos benefícios para a saúde relacionados ao bem-estar, além de prevenir e tratar uma variedade de doenças. Vários estudos apoiam seus efeitos benéficos em doenças neurodegenerativas, diabetes, câncer, bem como na melhoria da saúde geral; portanto, o <i>A. membranaceus</i> deve ser pensado como um ingrediente potencialmente importante que pode ser facilmente incorporado aos alimentos. Além disso, as vantagens das suas características de palatabilidade e adequação organoléptica tornam-no exclusivamente aplicável para melhorar as características fisiológicas dos alimentos e qualidade. Esta pode ser uma solução promissora para tratar simultaneamente problemas de saúde específicos e aumentar o consumo alimentar em pessoas que estão recebendo tratamento para problemas de saúde.
Neuro-nutraceutical potential of <i>Asparagus racemosus</i> : A review	(Majumdar et al., 2021)	Revisão integrativa da literatura	Entender a maioria das descobertas neuro-baseadas de <i>A. racemosus</i> , sortidas em um lugar plausivelmente incitando para a futura elucidação das vias biomoleculares em interação por trás da atividade biológica observada do fitofármaco (<i>A. racemosus</i>).	Como um neuro-nutracêutico, demonstrou possuir atividade adaptogênica, neuroprotetora, antioxidante, anti-inflamatória e nootrópica. No entanto, ainda há a necessidade de preencher as lacunas entre os conhecimentos tradicionais e a neurofarmacologia contemporânea baseada em evidências.
Traditional and Current Use of Ginseng	(Amanda J. Flagg, 2021)	Revisão integrativa da literatura	Entender 3 tipos mais reconhecidos de ginseng explorados, bem como elucidar como cada tipo funciona, tratamentos gerais supostos em relação a condições específicas e estados de doença, efeitos benéficos no corpo, principais interações com outros medicamentos e ervas, efeitos colaterais, contra-indicações e dosagem.	As evidências apontam que a ciência ainda não compreende todo o contexto de funcionamento do Ginseng e está nos estágios iniciais desse entendimento. Ainda assim, o conhecimento tradicional e muitos profissionais continuam usando a erva para tratar uma infinidade de doenças e condições clínicas. Porém, para que se saiba melhor o funcionamento dos constituintes do Ginseng, são necessários mais estudos.

<p>A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from <i>Pfaffia glomerata</i> (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice</p>	<p>(Franco et al., 2021)</p>	<p>Teste pré-clínico em modelos <i>in vivo</i></p>	<p>Avaliar o possível efeito neuroprotetor de uma fração enriquecida com 20-hidroxicdisona (20E-EF), obtida de raízes de <i>P. glomerata</i>, em um modelo de estresse murino agudo.</p>	<p>Uma dose de 30 mg/kg de 20E-EF foi capaz de reduzir o estresse, a ansiedade e a depressão, além de manter as defesas antioxidantes do córtex e corpo estriado. Esses achados abrem novas perspectivas para a compreensão das propriedades terapêuticas de <i>P. glomerata</i> e do(s) mecanismo(s) subjacente(s).</p>
<p>Effects of Red and White Ginseng Preparations on Electrical Activity of the Brain in Elderly Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Armed Cross-Over Study</p>	<p>(Dimpfel et al., 2021)</p>	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>Detectar possíveis diferenças nos efeitos das mesmas preparações (Ginseng branco e o ginseng vermelho - HRG80[®]) na atividade elétrica do cérebro de idosos em condição normal (relaxante) e durante desafios mentais (tarefas cognitivas), após administração repetida de artigos de teste por quatro semanas.</p>	<p>O ginseng vermelho tem um efeito no SNC em humanos, especialmente no SNC em idosos com deficiências cognitivas leves. Cultivado em condições padrão, o ginseng vermelho tem um efeito no SNC de idosos com deficiências cognitivas leves. Além disso, os efeitos globais do ginseng branco e vermelho na atividade elétrica do cérebro são diferentes, sugerindo uma atividade farmacológica diferente das preparações de ginseng vermelho e branco, sendo que um tratamento de 4 semanas parece ser suficiente para descobrir a ação do ginseng na atividade do cérebro humano.</p>
<p>A randomized, placebo-controlled trial investigating the acute and chronic benefits of American Ginseng (Cereboost[®]) on mood and cognition in healthy young adults, including <i>in vitro</i> investigation of gut microbiota changes as a possible mechanism of action</p>	<p>(Bell et al., 2021)</p>	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>Explorar os efeitos do Cereboost[®] na cognição e no humor nas primeiras 6 h pós-intervenção (aguda), após 2 semanas de suplementação diária (crônica) e se 2 semanas de suplementação diária alteraram a resposta a uma única dose aguda (aguda- on-crônica). Um estudo simultâneo <i>in vitro</i> avaliou os efeitos da administração repetida de Cereboost[®] na microbiota intestinal humana</p>	<p>Este estudo confirmou os efeitos promissores do Cereboost[®] na função cognitiva e no humor, ao mesmo tempo em que sugere uma possível ligação com alterações do microbioma intestinal e modulação da acetilcolina. Mais estudos serão necessários para desvendar os mecanismos subjacentes que estão envolvidos.</p>
<p>Consumption of fresh <i>Centella asiatica</i> improves short term alertness and contentedness in healthy females.</p>	<p>(Lawal e Dekker, 2021)</p>	<p>Estudo simples-cego, controlado por placebo, estratificado aleatoriamente, cruzado</p>	<p>Investigar o efeito de curto prazo da <i>C. asiatica</i> fresca como ingrediente em misturas, em diferentes concentrações, na cognição e no humor de participantes saudáveis do sexo feminino.</p>	<p>Consumir uma mistura contendo <i>C. asiatica</i> teve um impacto positivo no estado de alerta e contentamento em comparação com o placebo, enquanto a calma não foi afetada. Espera-se que a presença de triterpenos pentacíclicos, principalmente ácido asiático e asiaticoside, desempenhe um papel importante nessas melhorias, mas o mecanismo requer mais investigação. Em contraste com estudos anteriores de longo prazo e um tratamento de curto prazo de <i>C. asiatica</i> em combinação com outros ingredientes, nenhuma das misturas melhorou as funções cognitivas (processamento cognitivo, função executiva, atenção visual, recordação imediata e recordação tardia). A possível razão pela qual a cognição não melhorou pode ser que um único tratamento de <i>C. asiatica</i> e o tempo de intervalo de uma hora após o consumo não foram suficientes para mostrar um impacto positivo na cognição.</p>
<p>Findings of Russian literature on the clinical application of <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.): A narrative review</p>	<p>(Gerontakos et al., 2021)</p>	<p>Revisão integrativa da literatura</p>	<p>Durante o tempo da União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS), uma diretiva de pesquisa distinta foi realizada em <i>E. senticosus</i> para examinar substâncias que melhoram a resistência e a resistência, com mais de 1000 estudos publicados. Devido a medidas de segurança dentro da antiga URSS, esses documentos não eram acessíveis ao público e nunca foram traduzidos para o inglês. Este é o primeiro estudo a disponibilizar as descobertas dos estudos da URSS sobre <i>E. senticosus</i> para a pesquisa internacional e a comunidade científica.</p>	<p>A <i>E. senticosus</i> parece apresentar benefícios para a função cognitiva e resistência física e mental e seu efeito como tratamento de profilaxia de infecção do sistema respiratório é promissor. Este estudo é o primeiro a publicar os resultados de ensaios clínicos sobre <i>E. senticosus</i> da URSS, o que apoia o uso tradicional e oferece uma valiosa contribuição para o corpo de evidências sobre usos medicinais de <i>E. senticosus</i> quando os dados são aplicados dentro do contexto de suas limitações.</p>

<p><i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda</p>	<p>(Mukherjee et al., 2021)</p>	<p>Revisão integrativa da literatura</p>	<p>Este artigo de revisão documentou e avaliou criticamente <i>W. somnifera</i> quanto à sua etnofarmacologia, uso tradicional, descrição botânica, fitoquímicos presentes, atividades farmacológicas, ensaios clínicos e formulações comercializadas.</p>	<p>Os dados farmacológicos revisados aqui revelaram que <i>W. somnifera</i> é uma fonte potencial para o tratamento de uma ampla gama de doenças, especialmente ansiedade e outros distúrbios do SNC. Desde seu uso antigo até sua aplicação moderna, provou ser não tóxico e clinicamente eficaz para a saúde e o bem-estar humano. A formulação fitoterápica à base de <i>W. somnifera</i> tem sido comercializada na forma de suplemento, extrato, cápsula, pó etc. Esta revisão será útil para correlacionar o mecanismo de ação com o perfil fitoquímico desta conhecida planta do Ayurveda.</p>
<p>Rational use of Ashwagandha in Ayurveda (Traditional Indian Medicine) for health and healing</p>	<p>(Joshi e Joshi, 2021)</p>	<p>Revisão integrativa da literatura</p>	<p>O presente estudo teve como objetivo trazer à tona os usos tradicionais baseados na experiência de Ashwagandha para saúde e cura com ênfase nas evidências científicas farmacológicas e bioquímicas para corroborá-los. As evidências científicas foram exploradas a partir de publicações nacionais e internacionais.</p>	<p>O estudo explora que a primeira referência de Ashwagandha com sua nomenclatura significativa, parte útil, propriedades, ação e usos eloquentes tem sua pegada nos textos originais do Ayurveda. Em trabalhos posteriores, o conhecimento aprimorado com usos tradicionais continuou até hoje. Verificou-se que várias formulações simples e compostas mantêm a saúde e aliviam os distúrbios racionalmente. Vale ressaltar aqui que as evidências científicas corroboram os usos praticados no Ayurveda.</p>
<p>Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>)</p>	<p>(Singh et al., 2021)</p>	<p>Revisão integrativa da literatura</p>	<p>Provar a utilidade clínica da <i>W. somnifera</i> em doenças relacionadas ao estresse, distúrbios neurológicos e doenças malignas.</p>	<p>Devido ao seu efeito antiespasmódico, neuroprotetor, antioxidante e anticancerígeno propriedades, a combinação variada de Ashwagandha e Brahmi usada para produzir coalhada doce de ervas pode ser incluída na culinária nutritiva e utilizado como substituto médico ayurvédico. Também ajuda com a memória e a inteligência.</p>
<p><i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedical and toxicological aspects</p>	<p>(Paul et al., 2021)</p>	<p>Revisão integrativa da literatura</p>	<p>Esta revisão abrange as várias atividades farmacológicas de <i>W. somnifera</i> (WS) que foram relatadas nas últimas duas décadas com notas sobre seu uso tradicional, fitoquímicos, aspectos clínicos e toxicológicos.</p>	<p>Ashwagandha abriga uma gama variada de compostos bioativos que variam de alcaloides a esteroides, flavonoides a fenois. Pesquisas têm sido realizadas há muito tempo para explorar o potencial do extrato de WS contra várias condições patológicas. A natureza antioxidante do extrato de WS o torna muito adequado para o tratamento de distúrbios neurológicos associados à explosão oxidativa. Além disso, pode promover a saúde neuronal que pode ajudar a restaurar a neurodegradação. Além disso, poucos relatos também afirmam que sintomas psicológicos como depressão, perda de memória e privação de sono também podem ser curados com WS. Esta revisão fornecerá ainda aos pesquisadores um resumo abrangente que destaca o imenso potencial farmacológico dos extratos e compostos de WS com uma nota especial sobre seus usos etnomédicos, diferentes atividades farmacológicas, especialmente papéis neuroprotetores e psicoativos.</p>

<p>Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) for the treatment and enhancement of mental and physical conditions: A systematic review of human trials</p>	<p>Lopresti e Smith (2021)</p>	<p>Revisão sistemática de literatura</p>	<p>Resumir e avaliar criticamente os resultados de testes em humanos sobre Ashwagandha que foram conduzidos até o momento.</p>	<p>Embora esta revisão sistemática seja uma análise abrangente de estudos em humanos examinando a eficácia terapêutica e de melhoria da saúde com a Ashwagandha, apenas artigos em inglês foram incluídos e é provável que existem várias publicações não inglesas que examinaram os efeitos da Ashwagandha. Admite-se que as conclusões de ensaios não controlados são mais fracos e requerem comprovação através de ensaios controlados randomizados “padrão ouro”. Os ingredientes à base de plantas também são frequentemente administrados como fórmulas multicombinadas e uma maior eficácia pode ser alcançada quando ingredientes de combinação múltipla são investigados. No entanto, apenas estudos que examinaram Ashwagandha quando foi entregue como um único ingrediente foram incluídos nesta revisão. Finalmente, à medida que a base de pesquisa aumenta, as meta-análises precisam ser conduzidas para examinar criticamente os resultados gerais. Isso é melhor alcançado quando há maior homogeneidade nas populações de estudo, extratos de Ashwagandha usados e doses administradas. No geral, os resultados desta revisão sistemática sugerem que a Ashwagandha tem uma variedade potencialmente grande de aplicações terapêuticas.</p>
<p>A Review on Therapeutic Use of <i>Withania Somnifera</i> (Ashwagandha)</p>	<p>(Ale et al., 2021)</p>	<p>Revisão sistemática de literatura</p>	<p>Elucidar eficácia clínica da <i>W. somnifera</i> em distúrbios neuronais e relacionados com o estresse e câncer.</p>	<p>Os resultados mostram claramente que o uso tradicional de Ashwagandha tem uma base sólida e científica. Grandes estudos clínicos são necessários para confirmar a eficácia clínica, especialmente para distúrbios relacionados ao estresse, distúrbios neuronais e câncer.</p>
<p><i>Withania somnifera</i> ameliorates nandrolone-decanoate-induced brain damage in rats by inhibiting cell death, prodynorphin mRNA expression and acetylcholinesterase activity</p>	<p>(Sivanesan et al., 2021)</p>	<p>Ensaio pré-clínico (com ratos) randomizado controlado por placebo</p>	<p>Investigar os potenciais neuroprotetores de WS em caso de lesão do córtex parietal, corpo estriado e hipocampo do cérebro induzida por nandrolona (ND), um esteroide anabolizante androgênico. Além disso, avaliar o comportamento do tipo ansiedade em camundongos.</p>	<p>O presente trabalho demonstrou as funções neuroprotetoras do pó de raiz WS contra a toxicidade induzida por ND. Especificamente, o extrato de WS melhorou anormalidades histopatológicas em várias regiões cerebrais, redução da atividade da AChE no corpo estriado, expressão aumentada de mRNA de prodinorfina no hipocampo e demonstrou ação ansiolítico e melhora no comportamento hiperativo. Esses achados enfatizam que o extrato de WS pode ser um protetor viável e promissor agente para melhorar o dano cerebral induzido por esteroide anabolizante.</p>
<p>Electroencephalogram Correlates the Role of Ashwagandha in Sleep and Memory Promoting Effect</p>	<p>(Basani et al., 2021)</p>	<p>Ensaio pré-clínico (com ratos) randomizado controlado por placebo</p>	<p>Explorar os efeitos do extrato de Ashwagandha (25 mg/kg de peso corporal) em ratos Wistar de ambos os sexos (n=12), com o registro no eletroencefalograma (EEG). Foi utilizado o modelo convencional para quantificar no EEG, na presença de extrato de Ashwagandha, o seu possível papel na memória, comportamento e sono.</p>	<p>O presente estudo revelou atividade aumentada da onda lenta na presença de extrato de Ashwagandha e divulgou os detalhes de seu papel no sono e na memória.</p>

Fonte: Autores.

O Quadro 1 mostra os artigos que foram obtidos como resultado da presente revisão integrativa. Como seus mecanismos de ação são amplos, bem como as suas indicações, urge categorizar os principais subtópicos envolvidos com o uso desses fitoquímicos, os quais serão listados a seguir.

Memória e função cognitiva

Dentre os adaptógenos mais usados, merece o debruçar da ciência a *Withania somnifera* Dunal (ashwagandha), com tradicional utilização pelo sistema de medicina indiano Ayurveda, com uso empírico desde 6000 a.C., a ashwagandha tem sido palco para brilhantes descobertas científicas, não à toa, é a planta mais estudada isoladamente no ano de 2021. Dentro da alçada da performance cognitiva, salienta-se o impacto positivo desse adaptógeno na memória, corroborada pela utilização milenar por monges ayurvedas que necessitavam decorar extensos hinos tradicionais (Paul et al., 2021).

O estudo de Bassani et al. (2021) salienta que um dos importantes papéis da *W. somnifera* é a documentada ação GABAérgica, diante de extratos da raiz. Diante disso, sabe-se que um sono de qualidade auxilia o cérebro na restauração do metabolismo. Porém, se dotado de quantias inadequadas de sono de ondas lentas - caracterizado por uma atividade elétrica de alta amplitude com ondas de baixa frequência, conhecidas como ondas delta -, leva ao enfraquecimento do sistema de alerta, bem como da atuação cognitiva. Nesse sentido, devido ao fato de que extratos de *W. somnifera* apresentam ação hipnótica leve a moderada, pode-se afirmar que atuam como uma alternativa aos fármacos usados no tratamento de insônia que, por sua vez, não agem melhorando a atividade de ondas lentas e fazem com que o indivíduo experimente sonolência residual ao longo do dia, ou seja, não propicia um sono reparador (Bassani et al., 2021).

Assim, um estudo que explorou a ação da *W. somnifera* após administração do seu extrato hidroalcoólico (25 mg/kg de peso corporal) em 12 ratos Wistar de ambos os sexos e, com o auxílio do registro no eletroencefalograma (EEG), acompanhou a atividade da ashwagandha no sono. Embora o extrato de ashwagandha não tenha efeitos sobre a vigília dos ratos, foi capaz de induzir sonolência e teve papel considerável como medida corretiva do transtorno do sono, revelando aumento da predisposição ao sono. Além disso, o estudo demonstrou melhora das funções sensorio-motora e da concentração, refletida por meio do aumento das ondas alfa, responsáveis pelo processamento cognitivo (Bassani et al., 2021).

Mukherjee et al. (2021) aponta a pesquisa de Choudhary et al. (2017), que observa a melhoria dos parâmetros de função cognitiva em adultos com comprometimento cognitivo leve (CCL). Foram observadas, melhorias imediatas e gerais de memória, da função executiva, atenção e velocidade do processamento de informações em pessoas com CCL (Choudhary et al., 2017). Corroborando com este resultado, Paul et al. (2021) também revisou aspectos da cognição afetados pela utilização da *W. somnifera*. Neste estudo, foi utilizado o extrato aquoso de raiz de *W. somnifera* em ratos privados de sono por 12 horas. Esses animais exibiram disfunção neuromotora e comprometimento da memória, que poderiam ser revertidos com pré-tratamento antes da privação de sono com extrato de ashwagandha por 15 dias. O pré-tratamento também melhorou o estado de alerta, a memória de reconhecimento e a natureza exploratória entre os ratos (Mukherjee et al., 2021; Paul et al., 2021).

Ainda, a revisão de Lopresti e Smith (2021) trouxe três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, compreendendo um total de 130 participantes a serem examinados acerca dos efeitos de ashwagandha no desempenho cognitivo. Em dos estudo, um extrato de raiz de ashwagandha (KSM66®), na dose de 600 mg, administrado diariamente, durante 8 semanas a 50 adultos com mais de 35 anos de idade com sintomas leves e subjetivos de comprometimento da memória e anterior diagnóstico de demência precoce, comprometimento cognitivo leve ou pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) ≥ 19 (Choudhary et al., 2017). Em comparação com o placebo, as pontuações médias em testes associados à memória imediata, memória geral, função executiva e atenção e à velocidade de processamento da informação foram significativamente maiores no grupo tratado com ashwagandha (Lopresti & Smith, 2021).

A *Bacopa monnieri* também pode ser responsável pela melhoria da memória (Vollala et al., 2011). Para tal, a administração de *B. monnieri* (300 mg para indivíduos de 90 kg e 450 mg para indivíduos com mais de 90 kg, equivalente a 6 g e 9 g de rizoma seco, respectivamente, por seis semanas) em um ensaio duplo cego, randomizado, controlado por placebo, mostrou melhoria significativa na retenção de novas informações em 40 adultos saudáveis de 65 anos (Roodenrys et al., 2002). Stough et al. (2001) também relatou melhora significativa em aprendizagem verbal, consolidação de memória e processamento mais rápido de informações após a administração de *B. monnieri* por 12 semanas com uma dose de 300 mg por dia em um estudo duplo-cego, controlado por placebo em 46 voluntários saudáveis entre 8 e 60 anos (Stough et al., 2001; Geetha et al., 2021).

Nesse sentido, outro ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 54 participantes idosos com mais de 70 anos de idade, sem sinais clínicos de demência, demonstrou que o tratamento com *B. monnieri* aprimorou resultados de testes auditivo-verbais de aprendizagem e pontuações de memória de evocação de palavras atrasadas em relação ao placebo. O extrato padronizado de 125 mg de extrato de *B. monnieri* foi administrado duas vezes ao dia durante 12 semanas em indivíduos acima de 55 anos com déficit de memória, de forma duplo-cega e controlada por placebo. Houve uma melhora progressiva e significativa na capacidade mental, na memória e na aprendizagem associada (Calabrese et al., 2008; Geetha et al., 2021).

A *Pfaffia glomerata*, um adaptógeno brasileiro, demonstrou efeitos benéficos contra lesões cerebrais por meio da sua capacidade de inibir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies nitrosas (RNS) (Hu et al., 2012). Xia et al. (2014) mostrou que a 20-hidroxicdisona (20E), substância ativa presente na *P. glomerata*, protege contra déficits de memória em casos de diabetes, possivelmente aumentando a capacidade antioxidante do cérebro. Tsujiyama et al. (1995) indicou que o 20E agiu sobre o ácido gama-aminobutírico (GABA), e em seus receptores, inibindo a ação GABAérgica aumentada no córtex dos neurônios, desencadeando um efeito ansiolítico. Ainda, segundo Marques et al. (2004), extratos etanólicos de raízes de *P. glomerata* reverteram parcialmente déficits de memória e aprendizado induzidos pela idade (Franco et al., 2021).

A revisão de Bell et al. (2021) apontou estudos que investigaram os benefícios do Cereboost[®], um extrato padronizado de ginseng americano, embora apenas os benefícios agudos tenham sido investigados até hoje. Após suplementação aguda com 100 mg, 200 mg e 400 mg de Cereboost[®], melhorias na tarefa de recordação imediata de palavras, trabalho visuoespacial de memória, tarefa de tempo de reação de escolha, trabalho composto pelo fator de memória e medida de humor subjetivo (ou seja, calma) foram observados em adultos jovens saudáveis entre 18 e 40 anos, durante seis horas após o consumo (Scholey et al., 2010). Dois mecanismos foram propostos até a presente data: efeitos reguladores da glicose no sangue (Oshima et al., 1987; Vuksan et al., 2000, 2000 e 2001) e efeitos nas vias de neurotransmissão relacionadas à acetilcolina (Shin et al., 2016). Os sistemas colinérgicos são conhecidos por serem importantes moduladores de funções cognitivas, como aprendizagem e memória (Hasselmo e Sarter, 2011; Bell et al., 2021).

Foi investigado o efeito anti-amnésico do *Asparagus racemosus* por meio do extrato metanólico padronizado da raiz da planta (50, 100 e 200 mg/kg) em modelo de roedor (Ojha et al., 2010). Neste estudo, o labirinto aquático de Morris foi usado para analisar a aprendizagem e a memória em roedores experimentais. A referência espacial de memória foi determinada com base nas informações sensoriais do rato sobre o seu entorno usando sua propriocepção e visão, enquanto a memória de trabalho foi medida para conhecer o efeito de *A. racemosus* na memória de curto prazo. Foi relatado que o extrato metanólico reduziu a latência de escape no teste do labirinto aquático de Morris, sendo seu efeito comparável ao medicamento nootrópico aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), piracetam. Além disso, inibidores da AChE (acetilcolinesterase - enzima que degrada a ACh, relacionada diretamente com a memória) como a tacrina e a fisostigmina, foram usados para melhorar a função cognitiva para verificar o efeito de *A. racemosus* no sistema colinérgico. O hipocampo, dessa forma, é uma área de armazenamento temporário dos fatos a serem consolidados na memória, enquanto a memória de longo prazo é formada no córtex pré-frontal, essencial à aprendizagem. Assim, o extrato de *A. racemosus* diminuiu a AChE de maneira dose-dependente

e, portanto, comprovando o efeito da planta no sistema colinérgico central (Ojha et al., 2010). Há também trabalhos ressaltando como a administração do extrato metanólico das raízes de *A. racemosus* pode inibir a monoamina oxidase (MAO) de maneira competitiva (Jagdish et al., 2015; Meena et al., 2011; Majumdar et al., 2021).

Outro adaptógeno importante é citado por Jędrejko et al. (2021): o *Cordyceps spp.* cogumelo do grupo Ascomycota. Há aproximadamente 500 espécies de *Cordyceps*, porém o *Cordyceps militaris* é a que mais chama a atenção dos pesquisadores no momento devido à sua capacidade de reprodutibilidade *in vitro*. Uma das substâncias ativas de maior importância do *Cordyceps militaris* é a cordicepina, e seu efeito neuroprotetor foi confirmado em um estudo *in vitro* em células de microglia de camundongo. O efeito protetor da cordicepina nos neurônios foi dependente de sua atividade anti-inflamatória (Jeong et al., 2010) ou atividade antioxidante (He et al., 2019). Além disso, Lee et al. (2011) provaram que *C. militaris* antagonizou o efeito de déficit de memória induzido por escopolamina em ratos experimentalmente. O efeito neuroprotetor de *C. militaris* também foi confirmado em um modelo de roedor de demência e lesão cerebral isquêmica (Kim et al., 2019). Além do mais, Yuan et al. (2018) mostrou que um polipeptídeo isolado de *C. militaris* melhora a memória em camundongos. A atividade diminuída da acetilcolinesterase (AChE) e a neurotransmissão GABA aumentada também foram detectadas, assim como a atividade antioxidante e neuroprotetora, aumento da atividade da SOD (superóxido-dismutase) e redução da concentração de malondialdeído (MDA) - marcadores de estresse oxidativo (Jędrejko et al., 2021).

A revisão de Paul et al. (2021) aponta um estudo clínico duplo-cego, multidosado, controlado por placebo, cruzado, feito com 20 homens saudáveis, utilizando extrato aquoso de *W. somnifera* melhorou o desempenho cognitivo e psicomotor entre os participantes. Foram constatadas melhorias significativas no tempo de reação, escolha, discriminação, classificação de cartas, vigilância de dígitos e substituição de símbolos (Pingali et al., 2014; Paul et al., 2021; Ale et al., 2021).

Outra pesquisa cruzada avaliando a função cognitiva foi trazida por Lopresti e Smith (2021). Estruturada em 14 dias e com 20 homens adultos saudáveis, com a administração de uma dose diária de 1000 mg de raiz de ashwagandha e extrato de folha (Sensoril®). A ashwagandha em extrato foi associada a melhorias significativas de atenção, tempo de reação e função psicomotora em comparação com o placebo (Pingali et al., 2014). Os efeitos de aprimoramento cognitivo da raiz de *W. somnifera* e extrato de folha (Sensoril®), na dose de 500 mg por dia por 8 semanas, também foram examinados em 60 adultos com transtorno bipolar (Chengappa et al., 2013). Comparado com o placebo, aqueles que usaram a *W. somnifera* experimentaram melhorias significativamente maiores nas medidas de memória de trabalho, função executiva e velocidade de processamento de informação (Lopresti e Smith, 2021).

A revisão de Gerontakos et al. (2021) estudou o *Eleutherococcus senticosus* e as substâncias ativas responsáveis pelos efeitos farmacológicos da planta: eleuterosídeos A-M. Dentre os diversos trabalhos, vários dotaram-se de testes cognitivos, incluindo testes de correção, tempos de reação motora e sensorial, testes de combinação alfanumérica e testes de memória. Um dos ensaios, controlados por placebo foi o de Egorov e Baburin (1966), no qual foi administrado *E. senticosus*, 2 ml diários, em 40 indivíduos saudáveis entre 20-23 anos, durante 30 dias, resultando na melhora das reações sensoriais, por meio da reação aos sinais de luz. Depois de uma semana de tratamento, melhorias significativas foram relatadas no grupo de tratamento ($p \leq 0,001$) para sinais simples e complexos, mas não houve mudanças significativas em ambos os grupos para o tempo de reação motora (Egorov e Baburin, 1966). Outro ensaio controlado por placebo (Schezhin et al., 1981) usou as mesmas medidas para investigar os efeitos cognitivos de uma dose de 2 ml/dia durante dois meses do ano, por três anos, em uma amostra de 3000-4000 motoristas. Foi relatado melhoria de atenção no grupo de tratamento (Schezhin et al., 1981; Gerontakos et al., 2021).

Outro adaptógeno notável é o *Panax quinquefolius*, conhecido popularmente como ginseng americano. Apesar de esse ginseng apresentar vários bioativos, incluindo flavonoides e outros compostos fenólicos, óleos essenciais e vitaminas (Kim, 2016), os principais ingredientes bioativos do ginseng são os ginsenosídeos (Bell et al., 2021). O consumo regular do ginseng

também pode alterar benéficamente o microbioma intestinal (Wang et al., 2016; Song et al., 2014). Isso tem relevante importância uma vez que evidências emergentes sugerem que o microbioma está envolvido no desenvolvimento do cérebro e na função cognitiva por meio do eixo intestino-cérebro. Os mecanismos incluem a produção de neurotransmissores e metabólitos de ácidos graxos de cadeia curta, que estão implicados na função cerebral (Song et al., 2014). Dessa forma, mudanças positivas no microbioma podem beneficiar a função cognitiva. No entanto, esse mecanismo ainda precisa ser investigado em relação ao ginseng (Bell et al., 2021; Sharma et al., 2021).

Bell et al. (2021) ainda se debruçou na investigação das doenças agudas, crônicas, e benefícios agudos/crônicos de 200 mg Cereboost® em adultos jovens (18-40 anos). Os testes foram realizados no período pós-prandial imediato em 2 h, 4 h e 6 h após Cereboost® ou placebo, por um período de 14 dias. Especulou-se também que benefícios agudos observados para o humor e cognição podem ser aumentados após 14 dias de suplementação diária, pois quaisquer mudanças benéficas na microbiota intestinal podem levar à melhora do metabolismo e da biodisponibilidade subsequente dos compostos bioativos como os ginsenosídeos presentes no Cereboost®. Para investigar se o Cereboost® pode realmente afetar a microbiota intestinal durante um período de tempo tão curto, um concorrente estudo *in vitro* foi realizado. A plataforma de tecnologia SHIME® foi usada para modelar mudanças no microbioma humano, usando uma amostra fecal obtida de um jovem doador adulto saudável, e seguindo a mesma dosagem diária com 200 mg de Cereboost® para uma duração de intervenção semelhante com a amostragem microbiana em até 21 dias. Foi hipotetizado que a composição da microbiota intestinal seria benéficamente afetada, resultando em uma maior abundância de ácidos graxos de cadeia curta no microbioma dentro do cólon simulado (Bell et al., 2021).

Pode-se observar, em ambos os experimentos, um padrão de resultados cognitivos que destacou a manutenção da função executiva e desempenho da memória de trabalho no período pós-prandial imediato após o tratamento com Cereboost®, enquanto a suplementação crônica também ofereceu alguns benefícios de longo prazo para a precisão do desempenho e para medidas subjetivas de humor e fadiga mental. O segundo experimento, baseado no tratamento *in vitro* com Cereboost®, aumentou significativamente os ácidos graxos de cadeia curta (níveis de acetato colônico, propionato e butirato), associados com aumentos nos níveis de *Akkermansia muciniphila* e *Lactobacillus*. Dessa forma, este estudo confirmou que os efeitos do Cereboost® são promissores na função cognitiva. A suplementação diária com Cereboost® também beneficiou a precisão do desempenho, humor e fadiga. Apesar dos achados, serão necessários mais estudos para desvendar completamente os mecanismos envolvidos (Bell et al., 2021).

O estudo de Dimpfel et al. (2021) se debruçou sobre o *Ginseng radix* e Rizoma (*Panax ginseng* Meyer). Especialmente os subtipos resultantes de preparações obtidas a partir de ginseng branco seco ao ar (conhecido na China como “Renshen”) ou cozido no vapor a 100°C no caso do ginseng vermelho (“Hongshen”). O objetivo principal desse estudo foi detectar possíveis diferenças nos efeitos das mesmas preparações de GB e HRG80® na atividade elétrica do cérebro de idosos em condições normais (relaxantes) e durante desafios mentais (tarefas cognitivas), após administração repetida de teste por quatro semanas. Dos 31 participantes, a administração de HRG80® e de GB desencadeou efeitos dignos de nota: o GB atenuou a potência elétrica de todas as ondas do EEG durante os testes de memória e foi tão eficaz quanto o HRG80® no teste de memória, no qual a neurotransmissão mediada por ACh desempenha um papel importante. O GB também atenuou a potência de todas as ondas de EEG durante o teste de desempenho e o teste de memória, mas em diferentes regiões do cérebro. Em resumo, ambas as preparações de ginseng atuaram de maneira semelhante e estatisticamente significativa na atividade elétrica cerebral desses indivíduos em comparação com placebo. Entretanto, há limitações no que tange à reprodutibilidade da validação do que foi encontrado neste estudo clínico já que há a necessidade de métodos padronizados de cultivo e processamento são necessários para garantir qualidade e eficácia reprodutíveis (Dimpfel et al., 2021).

Flagg (2021) também se debruçou sobre o uso do ginseng, por meio das suas substâncias ativas: ginsenosídeos, produtos químicos ativos de natureza semelhante aos esteroides (Flagg, 2021). Em relação ao sistema nervoso, as propriedades protetoras que certos ginsenosídeos exibem nos corpos dos neurônios são notáveis. Além disso, a substância conhecida como ginsenosídeo Rg1 produz um efeito antidepressivo que equivale ao uso do medicamento imipramina, de maneira semelhante à encontrada em relação à *W. somnifera*, tratada anteriormente. Além disso, saponinas de panaxatriol, frutos do ginseng asiático, interagem com a serotonina, possivelmente melhorando a comunicação e o efeito desse neurotransmissor. Voluntários sem dificuldades cognitivas demonstráveis relataram que o ginseng americano aguçou cognição e memória (Flagg, 2021).

Neuroproteção

Estudos em animais e *in vitro* demonstraram importantes ações da *B. monnieri* como: inibição da acetilcolinesterase, ativação da colina acetiltransferase, redução de β -amiloide e aumento do fluxo sanguíneo cerebral, evidenciando sua atividade neuroprotetora. Um dos efeitos facilitadores da cognição também é o seu potencial antioxidante (Kulkarni et al., 2012; Aguiar e Borowski, 2013; Singh e Dhawan, 1997; Gupta et al., 2014; Russo e Borrelli, 2005; Barrett e Strother, 1978 e Basu e Lamsal, 1947). Tal efeito, visto a partir da administração do extrato deste adaptógeno, atua na eliminação de radicais livres e na proteção do processo de clivagem de DNA (Masliah et al., 1993), já que é sabido que o cérebro é suscetível a danos de radicais livres devido à alta taxa metabólica que ali existe, da menor atividade antioxidante, de mecanismos como glutathione peroxidase e catalase, além de ações citotóxicas do glutamato (Bhattacharya et al., 2000). Possui, além disso, uma propriedade de antiperoxidação lipídica, a que é creditada a melhora da memória, principalmente em terapias de administração de *B. monnieri* a longo prazo (Thal et al., 2008; Geetha et al., 2021).

Outro estudo, este de Rastogi et al. (2013) investigou os mecanismos neuroprotetores de bacosídeos, substâncias farmacologicamente ativas da *B. Monnieri*, purificados nas dosagens 50, 100, 200, 400 e 800 mg/kg por dia, via oral (VO), durante 3 meses no biomarcador de envelhecimento (lipofuscina), estresse oxidativo, acetilcolina (ACh), níveis de monoamina, bem como déficits comportamentais no cérebro de rato envelhecido. A *B. monnieri* restaurou as concentrações de acetilcolina (ACh) e acetilcolinesterase (AChE) para aquelas vistas em ratos jovens. Os autores apoiaram a hipótese de que o principal impulsor de ACh por *B. monnieri* não é a inibição de AChE, mas ativação da colina acetiltransferase, que propicia a síntese de ACh, fazendo com que a expressão de AChE seja regulada positivamente pelo aumento de ACh (Ahirwar et al., 2012; Das et al., 2002; Gray e Brimijoin, 2003; Geetha et al., 2021).

Especificamente o bacosídeo I (substância ativa), por sua vez, exibiu papel neuroprotetor, antioxidante e aumentou os níveis de trifosfato de adenosina (ATP) cerebral após isquemia cerebral em ratos (3, 10 e 30 mg/kg, VO, durante 6 dias). O bacosídeo reduziu déficits neurológicos e volume do infarto enquanto aumentou significativamente o conteúdo de ATP do cérebro, carga de energia, nucleotídeo de adenina total, óxido nítrico, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ e Atividade $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{ATPase}$. O tratamento com bacosídeo I também melhorou as atividades de enzimas antioxidantes, incluindo SOD, catalase (CAT), GPx, e inibiu marcadamente o aumento do malondialdeído (um marcador de radical livre) do cérebro (Geetha et al., 2021).

A *B. monnieri* também demonstrou atividade neuroprotetora em relação aos distúrbios do sono, uma vez que o adaptógeno demonstrou influenciar a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Kumar e Mondal, 2016; Zu et al., 2017), a concentração de neurotransmissores, as ações da dopamina e da serotonina (Rauf et al., 2012; Sheikh et al., 2007), e atividade antioxidante e inflamatória (Nemetchek et al., 2017). Para avaliar o efeito da *B. monnieri* na qualidade de vida e fadiga em adultos com sono não regenerativo, foram analisadas alterações em variáveis como: sono, fadiga e inflamação em dois grupos por de 28 dias, sendo o estudo randomizado, ensaio duplo cego e controlado por placebo. Foram administradas cápsulas, tanto para o grupo tratado (2 cápsulas por dia com 150 mg de extrato padronizado) quanto para o grupo placebo. Como resultado, não houve melhora do padrão de sono comparado ao placebo, mas foram constatadas mudanças na qualidade

do sono em adultos com distúrbios do sono auto-relatados. Além disso, percebeu-se importantes diferenças entre os grupos nas mudanças na concentração de cortisol matinal no período do estudo, com diminuições no grupo placebo e uma tendência de aumento das concentrações no grupo tratado com *B. monnieri*. Como resultado secundário, observou-se também melhorias no bem-estar emocional, dor e saúde geral em comparação com o placebo (Lopresti et al., 2021).

Upadhyay et al. (2021) traz o ácido asiático, um triterpeno presente da *Centella asiatica* que demonstrou ter efeitos neuroprotetores tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Foi capaz de reduzir déficits cognitivos induzidos por glutamato em camundongos e protege células contra a apoptose induzida por glutamato *in vitro* (Gupta et al., 2017; Upadhyay et al., 2021).

Franco et al. (2021) investigou a possível ação neuroprotetora das raízes de *P. glomerata* tratando camundongos expostos ao estresse agudo com uma fração enriquecida com 20-hidroxiecdisona (20E). Como resultado, a exposição ao modelo de estresse agudo induziu um aumento na função motora de camundongos nos dias 1 e 3, relacionado à agitação e ansiedade promovidas pelo modelo, que foi prevenido pelo tratamento com 20E a 3, 10 e 30 mg/kg. Além disso, a exposição ao estresse agudo causou um aumento gradual no tempo gasto nos braços fechados do labirinto. Em animais expostos a estresse agudo e tratados com 20E-EF a 30 mg/kg, a permanência nos braços fechados tornou-se significativamente menor no dia 2 e permaneceu consideravelmente reduzida a partir de então. Além do mais, o tratamento com 20E evitou a redução de SOD e outras enzimas antioxidantes, na situação estressante, no córtex e estriado, mas não no hipocampo. Demonstrou-se, portanto, que o extrato das raízes de *P. glomerata* contendo 20E é uma fonte com potencial aplicação clínica para o tratamento de depressão, ansiedade e estresse (Franco et. al, 2021).

Efeito ansiolítico

Mukherjee et al. (2021) e Basani et al. (2021) relataram também a propriedade ansiolítica da ashwagandha. Esse efeito foi observado por meio de estudos em cérebros de ratos, nos quais houve a redução dos níveis de tribulina, um inibidor endógeno da monoamina oxidase (MAO) também inibida pelo efeito ansiolítico da droga lorazepam. Além disso, também se notou uma atividade antidepressiva em testes de “desespero comportamental” induzidos pela natação de “desamparo aprendido”, no qual o estresse provocado pelo teste foi amenizado pela administração via oral (VO) do extrato padronizado de *W. somnifera* nas doses de 25 e 50 mg/kg (Bhattacharya et al., 2000). Nos ensaios clínicos a propriedade ansiolítica também foi constatada (Pratte et al., 2014), reiterando os achados estabelecidos em animais (Mukherjee et al., 2021).

A revisão de Paul et al. (2021) aponta o estudo de Lopresti et al. (2019), que demonstrou que a ingestão diária de 240 mg de extrato de *W. somnifera* pode causar uma redução na escala de avaliação de ansiedade de Hamilton (Lopresti et al., 2019). Além disso, a administração de 20 e 50 mg/kg de concentrado aquoso de raiz de *W. somnifera* em ratos machos da linhagem Charles Foster e consanguíneos demonstrou que a ashwagandha possui efeito mimético do ácido gama-aminobutírico (GABA), podendo atuar, inclusive, como potencial antidepressivo (Paul et al., 2021).

Ale et al. (2021), ao debruçar-se sobre a *W. somnifera*, também comparou esse adaptógeno ao efeito ansiolítico da droga lorazepam por meio de 3 testes de ansiedade: labirinto alto, interação social e alimentação latente em ambiente desconhecido. Assim como foi citado na revisão de Mukherjee et al. (2021), a ashwagandha, bem como o lorazepam, reduziu os níveis de tribulina em ratos após a administração de agente ansiogênico (pentilenotetrazol). O efeito antidepressivo, por sua vez, também foi ressaltado e comparado ao da imipramina em 2 testes comportamentais. Além disso, observou-se que a ashwagandha pode atuar como potencializadora de humor em situações de ansiedade e depressão clínicas (Ale et al., 2021).

Outra revisão debruçando-se em estudos clínicos com trabalhos interessantes sobre o efeito da ashwagandha na ansiedade. Um deles foi o estudo de Choudhary et al. (2017), também trazido por Mukherjee et al. (2021), na qual recrutou-se 52 adultos com sobrepeso e obesidade que experimentaram reduções significativas no desejo por comida, alimentação emocional e peso corporal ao tomar ashwagandha. Em um estudo de 8 semanas, 240 mg de raiz de *W. somnifera* e extrato de

folha (Shoden[®]) foram administrados em 60 adultos com ansiedade moderada, sendo associados com reduções significativamente maiores na ansiedade, conforme medido pela Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), no cortisol sérico e no sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), em comparação com o placebo (Lopresti et al., 2019; Lopresti e Smith, 2021; Ale et al., 2021).

Lopresti e Smith (2021) também apontam outros trabalhos. Em um deles, uma raiz de ashwagandha e o extrato de folha (Sensoril[®]) foram administradas em três doses (125, 250 e 500 mg diariamente) a 130 adultos com sintomas de ansiedade (Abedon et al., 2008). As doses foram associadas a melhorias na ansiedade nas pontuações de HAM-A em comparação com o placebo e com tendência para sugerir maior eficácia com a dose mais alta. Em comparação com o placebo, também houve maiores reduções em escores de sintomas, como fadiga, sentimentos de desgraça iminente, insônia, esquecimento, irritabilidade e incapacidade de concentração nos grupos tratados. A *W. somnifera* também foi associada a diminuições séricas de cortisol, proteína c-reativa (PCR), pressão arterial, glicose no sangue em jejum (grupos de 250 e 500 mg apenas), triglicerídeos (grupos de 250 e 500 mg apenas), colesterol total (grupos de 250 e 500 mg apenas) (Lopresti e Smith, 2021).

A revisão também traz o estudo de Khyati e Anup (2013) que investigaram os efeitos ansiolíticos de um extrato de raiz de ashwagandha (detalhes não especificados) em 86 adultos com transtorno de ansiedade generalizada em uma dose diária de 12 g por 8 semanas. A ashwagandha foi associada a uma significativa melhora no humor ansioso (medido com o HAM-A), mas nenhuma outra variável relacionada ao humor em comparação com o placebo. Uma moderada melhora nos sintomas ocorreu em 58% das pessoas que fizeram uso de ashwagandha em comparação com zero no placebo (Lopresti e Smith, 2021).

Finalmente, a revisão de Lopresti e Smith (2021) traz o estudo que aborda a eficácia de um extrato de ashwagandha (Aswal[®]) administrado por 6 semanas para 39 adultos com um transtorno de ansiedade diagnosticado (transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade mista e depressão, transtorno de pânico ou transtorno de ajustamento) (Andrade et al., 2000). A ashwagandha foi inicialmente administrada a 1000 mg diariamente, e esta dose foi alterada da semana 2 em diante com base na resposta clínica, com dosagens na semana 6 variando de 500 a 2500 mg por dia (a dose média foi de 1250 mg). Com base em uma pontuação HAM-A <12, houve uma taxa de resposta de 88% no grupo tratado com ashwagandha e uma resposta de 50% no grupo de placebo. No entanto, as mudanças não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas pontuações de classificação global do paciente ou do médico (Lopresti e Smith, 2021).

O trabalho de Lawal et al. (2021) debruçou-se sobre a ação da *C. asiatica* especificamente em mulheres. A *C. asiatica* é rica em triterpenoides pentacíclicos, principalmente saponinas e suas agliconas, que são supostamente responsáveis por seu efeito de melhora da cognição e do humor (Chandrika et al., 2015). Dessa maneira, sabe-se que os triterpenos pentacíclicos possuem atividade antidepressiva e ansiolítica por atuarem no GABA, neurotransmissor cujo número é reduzido em condições de depressão e ansiedade. Pesquisadores relataram, portanto, que os extratos aquoso e etanólico de *C. asiatica* regulam a síntese de GABA em cérebros de ratos, estimulando a atividade da enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), que pode ser responsável por diminuir a ansiedade e depressão (Orhan, 2012; Lawal et al., 2021).

Dessa forma, o estudo avaliou o seguinte teste: após bater banana junto à *C. asiatica*, a mistura foi administrada em mulheres previamente saudáveis. Assim, 30 mulheres de idade média de 25,0 ± 0,7 foram submetidas à pesquisa de intervenção realizada em um estudo simples-cego, placebo-controlado, aleatório, estratificado, de delineamento cruzado. Cada participante teve que comparecer à pesquisa três vezes, uma vez por semana, a fim de observar os diferentes tipos de tratamentos. Em cada sessão, as participantes tiveram que preencher a pesquisa de humor (Bond-Lader visual analógico em escalas) e o teste cognitivo BrainCheck[™]. Ambos foram feitos imediatamente antes e uma hora após o consumo das misturas. O intervalo de 1 h foi sugerido após constatação de Udani (2013) de que o aprimoramento da cognição e concentração pode ser notada após 1-2 h do tratamento (Udani, 2013). As misturas foram distribuídas em xícaras de café preto com tampas e canudos

pretos para garantir que os participantes não distinguíssem cor e cheiro entre eles. Cada participante recebeu um copo que continha 100 ml de mistura por sessão (Lawal et al., 2021).

Como resultado, misturas com 20% de *C. asiatica* demonstraram melhora significativa do fator de alerta em comparação com placebo. Como a mistura contendo 10% da planta marcou entre o placebo e a de 20%, sugeriu-se efeito dose-resposta. Em geral, os participantes tornaram-se mais lúcidos após o consumo da mistura 20% ($6,86 \pm 3,11$) em comparação com placebo ($22,26 \pm 8,60$), que foi estatisticamente significativo ($p = 0,007$). Em relação à cognição, a diferença média de recordação imediata apresentou melhora após o consumo da mistura de 20% de *C. asiatica* em comparação com a mistura de 10% e o placebo, mas não foram estatisticamente significantes ($P > 0,05$). Diante disso, o efeito positivo agudo de *C. asiatica* na cognição após um único tratamento pode acontecer regulando a dopamina e noradrenalina com ajuste de acetilcolina e serotonina em córtex pré-frontal e hipocampo, respectivamente, enquanto a melhora no humor é resultado de diferentes mecanismos, como a redução óxido nítrico ou a modulação da síntese de GABA no cérebro (Provino, 2010). Portanto, pode-se sugerir que a quantidade de bioativos compostos na mistura foi eficaz para desencadear o mecanismo que melhora o humor, mas não foi suficiente para ter um impacto positivo nas funções cognitivas (Lawal et al., 2021).

Finalmente, o estudo de Veena et al. (2020) demonstrou, em roedores tratados com quimioterapia com doxorrubicina, que o extrato de *C. militaris* pareceu reduzir o estresse oxidativo induzido pela quimioterapia. A autópsia dos roedores experimentais mostrou que o extrato aumentou a concentração de ATP no cérebro e inibiu a atividade da AChE (Veena et al., 2020). Outro estudo verificou o efeito da suplementação de uma bebida de cogumelos (contendo *C. militaris* com cordicepina, polissacarídeos e manitol) na regulação das emoções em humanos. O efeito potencial no alívio dos sintomas de ansiedade e depressão não foi confirmado até agora; ou seja, os resultados da pesquisa ainda não foram publicados até o momento deste trabalho (Jędrejko et al., 2021).

Efeito nootrópico

A *B. Monnieri*, trazida por Geetha et al. (2021) demonstrou grande ação nootrópica - substância que influencia a capacidade cognitiva de forma positiva, partindo-se do princípio de que nootrópicos são considerados a principal estratégia para o tratamento de distúrbios neurológicos (Srivastava et al., 2020). Os compostos farmacologicamente ativos da *B. monnieri* são saponinas, esteroides e alcaloides. O principal composto responsável pelos efeitos farmacológicos, pela atividade nootrópica e pelo efeito anti-amnésico é a bacoside A (Kulshreshtha e Rastogi, 1973 e Geetha et al., 2021). Sua ação é primariamente voltada ao nível de neurotransmissores, hormônios e enzimas, de modo a melhorar o suprimento de oxigênio do cérebro ou estimular o crescimento nervoso. No Ayurveda, há relatos de que a *B. monnieri* é usada há mais de 1400 anos (Geetha et al., 2021).

Em uma das meta-análises descritas, Neale et al., (2013) comparou efeitos nootrópicos da *B. monnieri* com o *Panax ginseng* e modafinil (um fármaco neurotrópico eugeroico, ou seja, melhora estado de vigília). A administração crônica de *B. monnieri* produziu efeitos maiores e mais consistentes dos três nootrópicos, demonstrando efeitos de pequena a média magnitude para atenção e tarefas de processamento de informação. Efeitos maiores eram evidentes para tarefas de aprendizagem verbal auditiva, com os tamanhos variando de $d = 0,23$ para memória de palavras atrasada, $d = 0,95$ para recordação de palavra atrasada e $d = 1,01$ para proteção contra interferência proativa durante memória atrasada no Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal. Esses achados evidenciam a potência da *B. monnieri*, particularmente em medidas de recordação verbal (Neale et al., 2013; Geetha et al., 2021).

O adaptógeno brasileiro, *P. glomerata*, vem sendo estudada cada vez mais e provando o valor do “ginseng brasileiro”, como é popularmente conhecida. O efeito adaptogênico de *P. glomerata* pode ser atribuído ao fitoesteroide 20-hidroxicdisona (20E), um esteroide não androgênico (Ambrosio et al., 2020; Hunyadi et al., 2016). Tal efeito foi descrito no sistema nervoso

central (SNC) com ação nootrópica, ou seja, prevenindo a apoptose de neurônios e astrócitos, de modo a melhorar a capacidade cognitiva (Wang et al., 2014; Franco et al., 2021).

Como substituição a fontes de cafeína, os adaptógenos se mostram promissores em melhorar o desempenho cerebral devida à ação nootrópica, bem como no aumento de energia física. O estudo de Nimbhorkar et al. (2021) e a revisão de Sharma et al. (2021) aponta plantas de potencial adaptógeno promissoras como alternativas à cafeína, tais como a *Ginkgo biloba*. O extrato da planta é usado em bebidas energéticas como estimulante, além de possuir propriedades antioxidantes que regulam a expressão de enzimas antioxidantes de forma positiva (De Souza et al., 2020; Nimbhorkar et al., 2021). Além disso, a *Pueraria tuberosa* Linn também tem essa ação. A erva é rica em isoflavonoides, puetuberosanol, daidzeína e genisteína (Rastogi et al., 2013), que conferem um estado de alerta aprimorado, apesar de tal estado desaparecer entre uma a uma hora e meia, dependendo da quantidade de consumo (Pu et al., 2020). A Maca (*Lepidium meyenii*) é nativa do Peru e tem um incrível valor nutricional; é tradicionalmente usada para fins medicinais e como fonte de energia (Balick e Lee, 2002). Outra alternativa citada é o *Phyllanthus niruri*, um arbusto da família Euphorbiaceae usado também como impulsionador de energia, já que contém fitoquímicos como flavonoides, saponina, alcaloides e taninos, responsáveis pela ação nootrópica (Moniharapon et al., 2020). Também pode-se citar a *Rhodiola rosea*, conhecida como “raiz dourada”, dotada da capacidade de aumentar os níveis de energia e normalizar os níveis de estresse (Anghelescu et al., 2018; Nimbhorkar et al., 2021; Sharma et al., 2021).

Além disso, pode-se citar também o *Cordyceps sinensis* e o *Tribulus terrestris*, com potencial para aumentar a energia cerebral em humanos e animais (Swaroop et al., 2017). Outro adaptógeno especialmente usado na melhora do desempenho mental é a *Camellia sinensis*, conhecida por melhorar os níveis de concentração e de performance mental. O *Ocimum sanctum*, conhecido como Tulsi, também pode ser citado. Contém mais de 60 fitoquímicos e compostos bioativos como flavonoides, terpenoides, óleo essencial, compostos fenólicos e esteroides (Singh & Chaudhuri, 2018). Esses ativos são os grandes responsáveis pelo alívio do estresse, o que confere o efeito de aumento de energia e melhora do desempenho cognitivo (Stansbury et al., 2012; Nimbhorkar et al., 2021).

Efeito antiestresse

O estudo de revisão de Singh et al. (2021) destaca um importante teste clínico de estresse em ratos, também citado no ensaio de Basani et al. (2021), no intuito de enaltecer as características antiestresse da *W. somnifera*. A raiz em pó do adaptógeno foi avaliada em ratos albinos adultos da linhagem Wistar pelo teste de estresse por natação em água fria. Para a realização do teste, foi usada a dosagem de 100 mg/kg via oral (VO) de uma preparação aquosa de raiz de ashwagandha a fim de prevenir ou diminuir o cortisol e a produção de ácido ascórbico causados pelo estresse da natação. Os índices de estresse foram reduzidos aos seus níveis normais quando tratados com *W. somnifera* na dosagem descrita (Archana e Namasivayam, 1998). De acordo com os resultados, inibiu-se a via do estresse no cérebro desses ratos (Singh et al., 2021).

Além disso, a revisão de Mukherjee et al. (2021) trouxe achados como o trabalho de Jain et al. (2001), que relatou atividade antiestresse e neuroprotetora do pó de raiz de *W. somnifera* formulado como cápsulas. As cápsulas reduziram significativamente células degenerativas em subregiões do hipocampo de ratos (Jain et al., 2001; Mukherjee et al., 2021). Além do mais, outro estudo avaliou que o extrato metanólico demonstrou atividade antiestresse em diferentes modelos animais de estresse. Ainda, a fração aquosa livre de withanolide, substância ativa das raízes de *W. somnifera*, demonstrou atividade antiestresse dependente da dose em camundongos. Também foi relatada atividade antiestresse significativa do extrato aquoso de *W. somnifera* em modelos de estresse múltiplos: de frio, hipóxia em ratos (Singh et al., 2009). Nesse sentido, a administração do extrato padronizado na dose de 25 e 50 mg/kg VO forneceu atividade antiestresse significativa em modelo de estresse crônico em ratos (Bhattacharya e Muruganandam, 2003; Mukherjee et al., 2021).

A revisão de Paul et al. (2021) aponta o estudo de Lopresti et al. (2019), o qual avaliou a ingestão diária de 240 mg de extrato de *W. somnifera*. Como resultado, o extrato agiu diminuindo o estresse, avaliado pela escala de estresse-21 (DASS-21). Além disso, houve redução do cortisol matinal (Lopresti et al., 2019). Outro trabalho avaliou a administração do extrato de withanolide da raiz em 10 mg/kg/dia em camundongos. Demonstrou-se que protegeu contra alterações induzidas pelo estresse nos níveis de glicose e insulina no sangue e atuou como um antidepressivo em doses mais altas de 33,3 e 100 mg/kg/dia (Dey et al., 2018; Mukherjee et al., 2021).

Além disso, o estudo também aponta que a administração oral de pó de raiz *W. somnifera* em uma dose de 500 mg/kg/dia evitou o comprometimento da memória induzida por transtorno de estresse pós-traumático em modelo de rato de estresse único prolongado (Alzoubi et al., 2019). Não obstante, razões padronizadas de pó de extrato de raiz de *W. somnifera* preveniram a degeneração neuronal induzida por estresse em áreas do hipocampo em comparação com animais de controle ou não estressados. O pó do extrato da raiz também foi capaz de mitigar significativamente as alterações nos corpos celulares neuronais encontrados em regiões do hipocampo que foram afetadas pelo estresse (Jain et al., 2001). Em outro estudo envolvendo 60 adultos, o extrato reduziu o estresse significativamente, sem quaisquer efeitos colaterais, em comparação com o grupo do placebo. Concluiu-se que os efeitos mencionados são parcialmente devidos a efeitos no eixo HPA. No entanto, o estudo carece de mérito, uma vez que foi considerada uma pequena amostra (Lopresti et al., 2019; Mukherjee et al., 2021).

Withanolides de extratos de *W. somnifera* foram capazes de normalizar perturbações encontradas em enzimas de eliminação de radicais livres oxidativos e peroxidação lipídica no córtex frontal de ratos e corpo estriado induzida por estresse oriundo de choque em ratos (Bhattacharya et al., 2001). A redução da população de células T e a suprarregulação da citocina Th1 em camundongos estressados cronicamente foram corrigidas pelo extrato aquoso da raiz de *W. somnifera* (Khan et al., 2006). Ademais, foi sugerido que o extrato da planta fornece proteção significativa contra úlceras gástricas induzidas por estresse e outros distúrbios relacionados ao estresse. No mesmo estudo, o extrato da raiz de ashwagandha (500 mg/kg) em ratos Wistar machos demonstrou antagonizar o estresse oxidativo do hipocampo (Alzoubi 2019; Mukherjee et al., 2021).

A revisão de Lopresti e Smith (2021) evidencia sete estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que compreendem um total de 491 participantes recrutados a fim de identificar os efeitos da ashwagandha nos sintomas de estresse e ansiedade. Cinco estudos foram realizados em adultos com alto estresse e ansiedade, mas sem diagnóstico psiquiátrico formal (Abedon et al., 2008; Chandrasekhar et al., 2012; Choudhary et al., 2017; Lopresti et al., 2019), e dois examinaram os efeitos da ashwagandha em adultos com diagnóstico de ansiedade (Andrade et al., 2000; Khyati e Anup, 2013). Em três estudos, a administração de 8 semanas de um extrato de raiz de ashwagandha (KMS-66[®]) a 600 mg (Chandrasekhar et al., 2012; Choudhary et al., 2017; Salve et al., 2019) e 250 mg (Salve et al., 2019) diariamente para adultos experimentando alto estresse foi associado a reduções significativamente maiores de estresse (medido pela Escala de Estresse Percebido) e cortisol sérico comparado ao placebo. Salve et al. (2019) (n = 60) também identificou melhorias nas avaliações da qualidade do sono tanto a 250 mg quanto na dose de 600 mg e maiores reduções nos níveis de ansiedade (medidos por escala de ansiedade de Hamilton), mas apenas na dose diária de 600 mg. Tais estudos sugeriram maior eficácia com a dose mais alta (Lopresti e Smith; 2021).

A revisão de Geetha et al. (2021) traz os achados de que a *B. monnieri* demonstra redução do estresse em situações de estresse agudo e crônico (Bhattacharya et al., 2000; Rai et al., 2003). Ainda, Kumar et al. (2015) investigou o efeito do extrato de *B. monnieri* no frio quanto à lesão neurodegenerativa induzida por estresse em hipocampo de ratos. Histologicamente, os cérebros dos ratos foram divididos em 4 grupos: Grupo 1 (em ratos que foram mantidos em um laboratório com ideal condições); Grupo 2 (ratos receberam extrato de *B. monnieri* na dose de 40 mg/kg); Grupo 3 (ratos forçados a nadar na água fria (temperatura: 18 ± 2 ° C) por 1 mês, fazendo com que o frio e a natação gerassem estresse); Grupo 4 (submetidos ao estresse pela natação na água fria por 1 mês, que foi seguido por tratamento com extrato de *B. monnieri* por cerca de 1 mês na

dose de 40 mg/kg) (Kumar et al., 2015; Geetha et al., 2021). O estudo histofotométrico do hipocampo foi feito levando em consideração o diâmetro, número total de células no quadrado e a densidade de empacotamento das células. No grupo 3, as células mostraram diminuição do diâmetro, número por quadrado e densidade de empacotamento de células, que era indicativo de danos induzidos por estresse, enquanto as células do grupo 4 mostraram aumento do diâmetro, número de células por quadrado e densidade de empacotamento. Os ratos do grupo 4 mostraram os parâmetros acima comparáveis aos dos ratos do grupo 1. Este estudo demonstrou, portanto, que o extrato de *B. monnieri* tem efeito terapêutico importante na abolição do dano hipocampal induzido por estresse (Kumar et al., 2015; Geetha et al., 2021).

Lawal et al. (2021) elencou a *Centella asiatica* por ter aumentado a capacidade dos participantes de gerenciar as tensões e o estresse durante o tempo de espera de uma hora, além de desempenharem um papel importante na redução do cortisol e do óxido nítrico em situações de estresse (Panossian, 2017). Isso ocorre devido ao conteúdo de triterpeno pentacíclico contido na *C. asiatica*, que tem impacto no eixo HPA (Lawal, 2021).

A *P. glomerata*, por meio da sua substância ativa, o fitoesteróide não androgênico 20- hidroxiecdisona (20E), apresentou resultados interessantes na resposta ao estresse em animais. A avaliação contou com parâmetros comportamentais relacionados à ansiedade e estresse além de alterações nos níveis enzimáticos e não enzimáticos de 76 biomarcadores de estresse oxidativo em várias regiões do cérebro. Sendo assim, foi constatado que o aumento na atividade locomotora, que ocorre naturalmente após o estímulo estressor, foi controlado no grupo tratado com 20E, no qual pode-se observar redução da atividade locomotora. Também se observou, nos grupos tratados, redução do tempo de braços cruzados, característica associada ao estresse, bem como reduziu o tempo de imobilidade após o episódio agudo estressor. O tempo de latência foi significativamente mais longo do que quando usado o diazepam, que serviu como controle. Pode-se afirmar, portanto, que o tratamento oral com 20E diminuiu a atividade locomotora, promovendo um efeito protetor contra o estresse. Também diminuiu o número de fezes, indicando efeito ansiolítico. 20E pode atuar como modulador alostérico positivo do receptor GABA, estimulando a inibição GABAérgica nos neurônios corticais de ratos, que pode desencadear um efeito ansiolítico. Além, é claro, de promover um aumento da capacidade antioxidante do SNC. Dessa forma, pode-se estimar por meio de cálculos de dose, que a quantia de 2,43 mg/kg de 20E como apropriada para humanos (Reagan-Shaw et al. 2008), se considerada a dose de 30 mg/kg usado em camundongos (Franco et al., 2021).

O neuro-nutracêutico *Asparagus racemosus* tem o potencial de combater o estresse induzido por ansiedade e depressão (Bopana e Saxena, 2007; Singh et al., 2009). Sabendo que as causas patológicas mais comuns da depressão são a disfunção do eixo HPA e a alteração nas monoaminas, pode-se correlacionar as fisiopatologias dessas afecções. Com o HPA alterado, há um aumento do nível de hormônio liberador de corticotropina em pacientes deprimidos (Kasckow et al., 2001). Não obstante, a teoria das monoaminas leva a crer que a depressão envolve um desequilíbrio no nível de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e norepinefrina (Stahl, 2000), ainda que se saiba que a etiologia é altamente complexa (Majumdar et al., 2021).

A estratégia de tratamento para a ansiedade e depressão envolve o uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO (Arroll et al., 2005), mas estes estão associados a vários efeitos colaterais e levam tempo para agir. Diante disso, os adaptógenos são modificadores de resposta ao estresse que têm propriedades alternativas ao tratamento usual, já que são potenciais neuroprotetores. O *A. racemosus* é conhecido por ter propriedades adaptogênicas, regulando a modulação do estresse induzida em neurotransmissores como 5-HT, dopamina e noradrenalina (Mishra e Verma, 2017). Além disso, Bhattacharya et al. (2000) investigou o nutraceutico Siotone[®], contendo extratos de *A. racemosus*, que protegeu os ratos do experimento de estressores crônicos intermitentes. O estudo utilizou como estresse crônico a indução de choque nas patas dos animais por 14 dias, com um intervalo programado aleatoriamente para tornar os estressores previsíveis para os ratos. Curiosamente, a administração oral de Siotone[®] (50, 100 mg/kg), diariamente, 1

h antes que o agente estressor fosse desencadeado, atenuou significativamente o estresse gástrico que leva à úlcera. Além disso, o pré-tratamento também restaurou o nível de corticosterona plasmática e ácido ascórbico da glândula adrenal. Demonstrou-se também que extratos de *A. racemosus* diminuíram o aumento induzido pelo estresse na tribulina, um marcador endógeno de estresse (Bhattacharya et al., 2000; Majumdar et al., 2021).

Ademais, outro estudo demonstrou a propriedade antiestresse dos extratos metanólicos da raiz de *A. racemosus* em modelo de depressão de roedores (Singh et al., 2009). O trabalho relatou que o pré-tratamento dos animais com o extrato por 7 dias diminuiu a imobilidade e aumentou a resposta de esquiva nos testes elencados, estabelecendo sua propriedade adaptogênica. Além disso, ratos pré-tratados com o extrato exibiram maiores contrações induzidas por 5-HTP do que o grupo controle destacando o aumento do nível de 5-HT extracelular em cérebros de roedores (Schreiber et al., 1995). Por isso, *A. racemosus* tem potencial para ser usado como um adaptógeno envolvendo o sistema serotoninérgico (Majumdar et al., 2021).

A pesquisa de Sairam et al. (2003) demonstrou a atividade antioxidante de *A. racemosus* com base em sua capacidade de reduzir a atividade da peroxidase lipídica e em aumentar os níveis de SOD e catalase. O potencial antioxidante de *A. racemosus* pode oferecer neuroproteção contra radicais associados à peroxidação lipídica. Além do mais, o estudo *in vivo* realizado em os camundongos relataram que o pré-tratamento com o extrato metanólico de *A. racemosus* (50, 100, 200 mg/kg; VO) consecutivamente por 14 dias reduziu significativamente o período de imobilidade e na suspensão da cauda nos testes de estresse; tal resultado foi análogo ao tratamento com fluoxetina e imipramina. Além disso, o extrato metanólico (200 mg/kg) exibiu significativa propriedade de inibição da MAO em comparação com o controle. Curiosamente, o efeito antidepressivo do extrato metanólico foi revertido pela prazosina (antagonista do adrenoceptor α_1), sulpirida (antagonista seletivo do receptor D_2 da dopamina) e pclorfenilalanina (inibidor da síntese de 5-HT) (Majumdar et al., 2021).

Além disso, EuMil[®], uma preparação contendo *A. racemosus* e outros neuronutraceuticos, foi capaz de combater vários distúrbios crônicos relacionados ao estresse (Bhattacharya et al., 2002). O estudo relatou que o estresse de eletrochoque crônico em ratos reduziu significativamente o nível de noradrenalina no córtex frontal, tronco cerebral e no hipocampo, que foi restaurado por EuMil[®] (100 mg/kg, p.o.) (BhattaCharya et al., 2002). Da mesma forma, EuMil[®] também normalizou o nível de dopamina causado devido ao estresse crônico. A substância ainda reduziu o marcador de estresse crônico, tribulina, por meio de tratamento subcrônico (Bhattacharya et al., 1997; Sandler et al., 1988; Majumdar et al., 2021).

Os produtos alimentares especializados com efeitos adaptogênicos também servem de maneira estratégica no combate ao estresse. Uma das plantas com essas propriedades é a *Spinacia oleracea L.*, o espinafre. Os fitoecdisteroides, substâncias ativas adaptógenas, possuem seus efeitos anabólicos, antidiabéticos, hipolipidêmicos e hepatoprotetores. Particularmente, chama a atenção o efeito adaptogênico antiestresse que foi testado nesse estudo, por meio da extração líquida da *S. oleracea* em modelos *in vivo*, com a reprodução de condições de aumento do gasto energético físico, induzidas por imobilização em casos de estresse emocional. O teste de estresse emocional, que permite estimar o grau de expressão das reações emocionais de medo e ansiedade, bem como a atividade motora e a velocidade das reações de orientação, constatou um efeito positivo do consumo de fitoecdisteroides do extrato em ratos, não só nas funções do tipo ansiedade, mas também na taxa de reação no “teste da esteira”, bem como nos indicadores de busca e atividade locomotora no teste de “labirinto em cruz elevado” (Sidorova et al., 2021).

Doença de Parkinson

Kumar et al. (2016) demonstrou que a *W. somnifera* inibiu significativamente a catalepsia induzida por haloperidol ou reserpina, fornecendo uma abordagem eficaz para o tratamento da doença de Parkinson, devido ao relatado efeito antioxidante, anti-peroxidativo e pelas propriedades de eliminação de radicais livres. Com um importante impacto favorável nos sistemas

endócrino, cardiovascular e neurológico central, a ashwagandha pode melhorar a função cerebral, a memória, os tempos de reação e a capacidade de realizar tarefas (Kumar et al., 2016; Singh et al., 2021; Ale et al., 2021).

A revisão de Mukherjee et al. (2021) traz o trabalho de Joshi & Joshi (2021), que reitera as propriedades da ashwagandha no tratamento de distúrbios cognitivos, como na doença de Parkinson. Os efeitos farmacológicos, que tem como ponto chave a ação nas catecolaminas, no dano oxidativo e nas anormalidades fisiológicas causadas pela doença, melhoraram a ação de neurônios motores de camundongos tratados com *W. somnifera*. Outra ação importante da ashwagandha foi constatada nos estudos de Ahmad et al. (2005) e de Bhatnagar et al. (2017), nos quais demonstraram-se os efeitos neuroprotetores em 6-hidroxidopamina, no caso de Parkinsonismo induzido em ratos. Nesses animais, o tratamento reverteu a alteração dos déficits comportamentais por mecanismo desconhecido, embora, de acordo com os relatórios, tenha se pressuposto que a ashwagandha aumentaria o conteúdo de dopamina no núcleo estriado, diminuindo o efeito do parkinsonismo em ratos (Mukherjee et al., 2021; Ale et al., 2021).

O *Astragalus membranaceus* é citado por ter ação protetiva dos neurônios e preventiva de inflamações, com potencial para prevenir doenças neurodegenerativas crônicas, como a doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP). O benefício da planta é atribuído a compostos biológicos ativos, como o polissacarídeo Astragalus (APS) e, principalmente, pelo astragaloside IV, que age especificamente promovendo efeitos neuroprotetores (Ny et al., 2021). Nesse sentido, o astragaloside IV atua como antioxidante, reduzindo a inflamação celular e o estresse oxidativo. Dessa forma, essa substância é efetiva ao reduzir a deterioração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, mazela atribuída à DP (Haavik & Toska, 1998). Assim, o astragaloside IV ajuda a proteger os neurônios dopaminérgicos e promove a melhora do processo neural, o que é potencialmente terapêutico na DP (Chan et al., 2009; Ny et al., 2021).

Dessa maneira, o astragaloside IV mantém a síntese de dopamina aumentando as enzimas tirosina hidroxilase (TH) e óxido nítrico sintase (NOS), que estão envolvidas nas vias de produção de neurônios, sinalização neural e respostas imunes celulares. Também protege as mitocôndrias dos neurônios da apoptose e danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), induzindo a proteína quinase a promover a ligação da hexoquinase-II (HK-II) mitocondrial para proteção das mitocôndrias neurais (Yang et al., 2019; Ny et al., 2021). Além disso, reduz a disfunção mitocondrial nas células corticais ao inibir a proteína fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) que está associada à produção de citocinas pró-inflamatórias. Também promove células-tronco neurais (NSCs) e a diferenciação entre células neurais e a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) que é benéfica para o processo de aprendizagem e melhora a memória (Ny et al., 2021).

Além do mais, experimentos pré-clínicos e investigações clínicas estabeleceram o papel neuroprotetor do *A. racemosus* na DP. Logo, racemosol e rhamnose, componentes-chave da ação farmacológica da planta, possuem propriedades neuroprotetoras contra a DP (Bagchi et al., 2017; Banjari et al., 2018). Além disso, nutracêuticos à base de *A. racemosus* também têm o potencial de tratar a rigidez dos membros, sintomas primários observados em pacientes com DP (de Rus Jacquet et al., 2014; Majumdar et al., 2021).

Finalmente, como um dos principais fatores associados à doença de Parkinson é a agregação de α -sinucleína, sabe-se que o extrato aquoso de *C. asiatica* demonstrou impedir a formação desse oligômero e a consequente desintegração de fibrilas pré-formadas (Sudhakaran et al., 2017). É relatado, dessa forma, que esse adaptógeno possui a capacidade de prevenir a neurotoxicidade dopaminérgica vista na DP. Além disso, pesquisas demonstraram efeito neuroprotetor da *Tinospora cordifolia* em modelo de rato com lesão de 6-hidroxi dopamina na doença de Parkinson (Pansare et al., 2018; Upadhyay et al., 2021).

Doença de Alzheimer

A *B. monnieri* também tem ação preventiva em doenças que comprometem a função cognitiva, como a de Alzheimer. Diante disso, Dhanasekaran et al. (2007) afirmou que a *B. monnieri* reduz os depósitos de β -amiloide no cérebro de uma

pessoa com Alzheimer em um modelo animal de doença. Os resultados demonstraram que o extrato de *B. monnieri* reduziu metais divalentes e espécies reativas de oxigênio, que foram eliminadas de maneira dependente da dose; também diminuiu a formação de peróxidos lipídicos e inibiu atividade da lipoxigenase. Esses dados combinados com seus estudos anteriores, que mostraram que o tratamento com extrato de *B. monnieri* reduziu níveis de β -amiloide no cérebro de um modelo animal de camundongo duplamente transgênico de deposição rápida de amiloide (camundongos PSAPP), sugerem mecanismos de ação relevantes para o tratamento da doença (Dhanasekaran et al., 2007). Além disso, Limpeanchob et al. (2008) demonstrou que o extrato protege neurônios da morte celular induzida por β -amiloide, mas não pela excitotoxicidade induzida pelo glutamato. Essa neuroproteção foi possível devido à sua capacidade de suprimir a atividade da acetilcolinesterase celular, mas não foi capaz de inibir a toxicidade mediada por glutamato (Limpeanchob et al., 2008; Geetha et al., 2021).

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é um marcador importante da plasticidade neuronal e tem um papel crítico na transcrição do gene Arc, que está conectado com plasticidade neural e de memória. Níveis baixos de BDNF predisõem a DA, por exemplo (Zheng et al., 2009). Além disso, a Proteína Ácida Fibrilar (GFAP), importante marcadora de plasticidade glial, regula a morfologia dos astrócitos, interações entre neuróglia e mecanismos de formação de memória (Drozdv e Chorna, 2003), sendo sua expressão diminuída em condições como o Alzheimer. Sabendo disso, Konar et al. (2011) apontou que uma administração única do extrato de *B. monnieri* aumentou a expressão de BDNF em 1,3 tempos, porém, a expressão de GFAP não aumentou com o tratamento. Assim, o extrato de *B. monnieri* pode ter significativo papel na melhoria da plasticidade cerebral em condições amnésicas (Konar et al., 2011 e Geetha et al., 2021).

Além disso, o *A. membranaceus*, por meio do astragaloside-IV, pode reduzir a neuropatogênese causada pelo β -peptídeo amiloide ($A\beta$) por meio da diminuição das espécies reativas de oxigênio intracelular (ROS), inibindo a expressão de enzimas pró-apoptóticas e caspase-3. Em contraste, aumentou a anti-apoptose Bcl2 e melhorou a regeneração celular, aumentando a membrana mitocondrial e a produção de ATP. Esse mecanismo ajuda a reduzir a permeabilidade mitocondrial, o que evita a morte celular via disfunção mitocondrial (Sun et al., 2014). Portanto, há indícios de que o astragaloside-IV desempenha um papel importante na redução da neuropatogênese, apoptose e inflamação na DA (Ny et al., 2021). A recente pesquisa sobre os polissacarídeos do *A. membranaceus* mostrou uma redução na sobrecarga de ferro, o que ajuda a melhorar as funções cognitivas, retardando assim o desenvolvimento patológico da DA, trazendo equilíbrio à homeostase normal do ferro (Zhang et al., 2018). Outro estudo também demonstrou a diminuição de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF α) e aumento de glutatona peroxidase (GPx) e superóxido dismutase (SOD), o que ajuda a reduzir o estresse oxidativo e a inflamação em córtex cerebral (Zhang et al., 2019; Ny et al., 2021).

Outra planta com efeito positivo sobre a cognição e memória de pacientes com Alzheimer é a *C. asiatica*. Tal efeito pode ser devido ao seu poder inibitório contra a AchE, sendo que o consumo de *C. asiatica* pode aumentar o nível de acetilcolina no cérebro por inibição da AChE. Além disso, pode prevenir a formação de placas amiloides no cérebro de pessoas que sofrem de doença de Alzheimer pela modulação das enzimas secretases (Sabaragamuwa et al., 2018; Lawal et al., 2021).

Há também o *A. racemosus*, com diversos estudos pré-clínicos demonstrando sua aplicação potencial no tratamento de uma variedade de doenças do SNC como a DA (Kashyap et al., 2020). Diante do exposto, o trabalho de (Singh e Geetanjali, 2016) relatou que o tratamento profilático dos camundongos com o extrato metanólico de *A. racemosus* diminuiu significativamente a carga oxidativa no hipocampo e no estriado. Além disso, os camundongos pré-tratados também exibiram níveis elevados de glutatona-peroxidase e da forma reduzida da glutatona, que atua como um filtro para ROS (Singh e Geetanjali, 2016). Outro exemplo disso é um outro trabalho que elucidou a sarsapogenina, uma saponina esteroide de *A. racemosus*, com propriedades potenciais antiamiloidogênicas, interrompendo o processo patológico da DA (Uddin et al., 2019). Ainda, outro trabalho demonstrou que o extrato aquoso padronizado contendo 39,42% de sarsapogenina inibiu significativamente enzimas envolvidas na progressão da DA, como a acetilcolinesterase (AChE), butirilcolinesterase (BuChE),

bem como MAO-B (Monoaminoxidase B) de maneira dependente da concentração (Kashyap et al., 2020). Assim, o potencial de inibição das enzimas AChE, BuChE e MAO-B de *A. racemosus* pode ser usado como agente modificador da doença para DA. Além disso, *A. racemosus* também facilita a liberação de fatores neurotróficos como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex pré-frontal e no hipocampo do cérebro (Lalert et al., 2018; Majumdar et al., 2021).

Finalmente, em um modelo de doença de Alzheimer induzida pela proteína β -amiloide ($A\beta_{1-42}$) em camundongos experimentais, nesse mesmo sentido, *C. militaris* melhorou as funções pró cognitivas nos seguintes testes: labirinto aquático, nova rota e testes de reconhecimento de objetos (Mei Tong et al., 2019; Jędrejko et al., 2021).

4. Considerações Finais

Atualmente a busca por alternativas de melhora da performance mental têm aumentado, e especialmente uma classe de substâncias denominadas adaptógenos (fitoquímicos) estão se destacando nos estudos científicos. Os adaptógenos contêm uma gama de substâncias em sua composição, como alcaloides e flavonoides, já conhecidos na literatura por suas várias ações. Os estudos atuais demonstram que os adaptógenos apresentam ações positivas na memória e função cognitiva, na neuroproteção, também apresentam efeito ansiolítico, nootrópico e antiestresse. Dentre as doenças, há evidências que os adaptógenos possam ter algum benefício na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer. Especialmente a planta denominada Ashwagandha, recebe muito destaque. Uma limitação do presente trabalho, é que a maioria dos estudos recentes obtidos como resultado desta revisão foram também apresentados na forma de revisão da literatura, deixando claro que há necessidades de novas evidências científicas sobre o tema. Mesmo assim, os resultados relatados corroboram para novas pesquisas relacionadas com a compreensão das propriedades terapêuticas dos adaptógenos, sejam em estudos pré-clínicos ou clínicos, especialmente os futuros estudos que serão relacionados às doenças neurodegenerativas, o que parece, ao nosso ponto de vista, promissor.

Referências

- Abedon, B., Auddy, B., Hazra, J., Mitra, A., & Ghosal, S. (2008). A standardized *Withania somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *JANA*, 11.
- Aguiar, S., & Borowski, T. (2013). Neuropharmacological review of the nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Research*, 16 (4), 313- 326.
- Ahirwar, S., Tembhre, M., Gour, S., & Namdeo, A. (2012). Anticholinesterase efficacy of *Bacopa monnieri* against the brain regions of rat. *Asian J Exp Sci*, 26, 65-70.
- Ahmad, M., Saleem, S., Ahmad, A. S., Ansari, M. A., Yousuf, S., Hoda, M. N., & Islam, F. (2005). Neuroprotective effects of *Withania somnifera* on 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in rats. *Human & experimental toxicology*, 24 (3), 137-147.
- Alzoubi, K. H., Al Hilo, A. S., Al-Balas, Q. A., El-Salem, K., El-Elimat, T., & Alali, F. Q. (2019). *Withania somnifera* root powder protects against post-traumatic stress disorder-induced memory impairment. *Molecular Biology Reports*, 46(5), 4709-4715.
- Ambrosio, G., Wirth, D., Joseph, J. F., Mazzarino, M., de la Torre, X., Botrè, F., & Parr, M. K. (2020). How reliable is dietary supplement labelling? - Experiences from the analysis of ecdysterone supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 177, 112877.
- Amin, H., & Sharma, R. (2015). Nootropic efficacy of Satvavajaya Chikitsa and Ayurvedic drug therapy: A comparative clinical exposition. *International Journal of Yoga*, 8 (2), 109.
- Andrade, C., Aswath, A., Chaturvedi, S. K., Srinivasa, M., & Raguram, R. (2000). A double-blind, placebo-controlled evaluation of the anxiolytic efficacy of an ethanolic extract of *Withania somnifera*. *Indian journal of psychiatry*, 42 (3), 295-301.
- Anghelescu, I. G., Edwards, D., Seifritz, E., & Kasper, S. (2018). Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 22(4), 242-252.
- Angst, J. (1992). How recurrent and predictable is depressive illness. *Long-term treatment of depression*, 1-13.
- Archana, R., & Namasivayam, A. (1998). Antistressor effect of *Withania somnifera*. *Journal of ethnopharmacology*, 64(1), 91-93.
- Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., & Crombie, I. (2005). Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Annals of family medicine*, 3(5), 449-456.

- Bagchi, P., Anuradha, M., & Kar, A. (2017). Ayur-Informatics: establishing an Ayurvedic medication for Parkinson's disorder. *Int J Adv Chem Eng Biol Sci.* 4, 21–25.
- Balick, M. J., & Lee, R. (2002). Maca: from traditional food crop to energy and libido stimulant. *Alternative therapies in health and medicine*, 8(2), 96.
- Banjari, I., Marček, T., Tomić, S., & Waisundara, V.Y. (2018). Forestalling the epidemics of Parkinson's disease through plant-based remedies. *Frontiers in nutrition.* 5, 95.
- Baroni, L., Sarni, A. R., & Zuliani, C. (2021). Plant foods rich in antioxidants and human cognition: A systematic review. *Antioxidants*, 10(5), 714.
- Barrett, S. C., & Strother, J. L. (1978). Taxonomy and natural history of *Bacopa* (Scrophulariaceae) in California. *Systematic Botany.* 3, 408-419.
- Basani, Mounika & Malothu, Ramesh & Sinha, Rakesh & Murthy, Vasudeva. (2021). Electroencephalogram Correlates the Role of Ashwagandha in Sleep and Memory Promoting Effect. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 55 (1). 184-189.
- Basu, N. K., & Lamsal, P. P. (1947). Investigations on Indian medicinal plants; *Hydrocotyle asiatica* Linn. *Q J Pharm Pharmacol.* 20, 135.
- Bell, L., Whyte, A., Duysburgh, C., Marzorati, M., Van den Abbeele, P., Le Cozannet, R., Faça-Berthon, P., Fromentin, E., & Williams, C. (2021). A randomized, placebo-controlled trial investigating the acute and chronic benefits of American Ginseng (Cereboost®) on mood and cognition in healthy young adults, including in vitro investigation of gut microbiota changes as a possible mechanism of action. *European journal of nutrition*, 61 (1), 413–428.
- Bhatnagar, M., Goel, I., Roy, T., Shukla, S. D., & Khurana, S. (2017). Complete Comparison Display (CCD) evaluation of ethanol extracts of *Centella asiatica* and *Withania somnifera* shows that they can non-synergistically ameliorate biochemical and behavioural damages in MPTP induced Parkinson's model of mice. *PLoS one*, 12 (5), e0177254.
- Bhattacharya, A., Ghosal, S., & Bhattacharya, S. K. (2001). Anti-oxidant effect of *Withania somnifera* glycowithanolides in chronic footshock stress-induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum. *Journal of ethnopharmacology*, 74(1), 1-6.
- Bhattacharya, S. K., Bhattacharya, A., Kumar, A., Ghosal, S. (2000). Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytother Res.* 14, 174-9.
- Bopana, N., Saxena, S. (2007). *Asparagus racemosus* - ethnopharmacological evaluations and conservation needs. *J. Ethnopharmacol.* 110, 1- 15.
- Burda, A. N., Baldwin, J., Cravatta, J., Heetland, J., Jacobs, K., Merfeld, H., & Zollman, R. (2021). Effects of exercise on tests measuring attention and executive function in younger and older adults. *Clinical Archives of Communication Disorders*, 6(1), 18-27.
- Calabrese, C., Gregory, W. L., Leo, M., Kraemer, D., Bone, K., Oken, B. (2008). Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J of Alternative and Complementary Medicine.* 14 (6), 707-713.
- Castro, B. D. (2020). Cognitive enhancement and the production of subjectivity modes: a study on the use of nootropics according to a Brazilian blog. *Saúde e Sociedade*, 29.
- Chan, W. S., Durairajan, S. S. K., Lu, J. H., Wang, Y., Xie, L. X., Kum, W. F., & Li, M. (2009). Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture. *Neurochemistry International*, 55 (6), 414–422.
- Chandrika, U. G., Peramune, A. A. S., Kumara, P. (2015) Chapter Four - Gotu Kola (*Centella asiatica*): Nutritional Properties and Plausible Health Benefits. *Academic Press*.
- Chengappa, K. N., Bowie, C. R., Schlicht, P. J., Fleet, D., Brar, J. S., & Jindal, R. (2013). Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of *Withania somnifera* for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 74 (11), 1076–1083.
- Choudhary, D., Bhattacharyya, S., & Joshi, K. (2017). Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22 (1), 96–106.
- Choudhary, D., Bhattacharyya, S., Bose, S. (2017). Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) root extract in improving memory and cognitive functions. *Journal of dietary supplements*, 14 (6), 599–612.
- Das, A., Shanker, G., Nath, C., Pal, R., Singh, S., Singh, H. (2002). A comparative study in rodents of standardized extracts of *Bacopa monniera* and *Ginkgo biloba*: Anticholinesterase and cognitive enhancing activities. *Pharmacol Biochem Behaviour.* 73, 893-900.
- de Rus Jacquet, A., Subedi, R., Ghimire, S.K., Rochet, J.-C. (2014). Nepalese traditional medicine and symptoms related to Parkinson's disease and other disorders: patterns of the usage of plant resources along the Himalayan altitudinal range. *J. Ethnopharmacol.* 153, 178–189.
- de Souza, D. H. A. V., Maciel, E. M. N., da Silva, L. J. S., Santos, M. G. C., & Araújo, P. M. R. (2021). Nootrópicos na era dos extremos: drogas da inteligência e pressão social. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 6640-6646.
- de Souza, G. A., de Marqui, S. V., Matias, J. N., Guiguer, E. L., & Barbalho, S. M. (2020). Effects of *Ginkgo biloba* on diseases related to oxidative stress. *Planta medica*, 86(06), 376-386.
- Dey, A., Chatterjee, S. S., & Kumar, V. (2018). Triethylene glycol-like effects of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) root extract devoid of withanolides in stressed mice. *Ayu*, 39(4), 230.
- Dhanasekaran, M., Tharakan, B., Holcomb, L. A., Hitt, A. R., Young, K. A., Manyam, B. V. (2007). Neuroprotective mechanisms of ayurvedic antidementia botanical *Bacopa monnieri*. *Phytotherapy Res.* 21, 965-969.
- Dimpfel, W., Mariage, P.-A., Panossian, A. G. (2021) Effects of Red and White Ginseng Preparations on Electrical Activity of the Brain in Elderly Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Armed Cross-Over Study. *Pharmaceuticals.* 14 (3),182.
- Drozdzov, O., Chorna, V. (2003) Changes in the content of glial fibrillary acidic protein in the frontal cortex of rats during conditioned active avoidance training. *Neurophysiology.* 35, 98-101.

- Egorov, YuN, Baburin, E. F. (1966). On the influence of the Eleutherococcus on the human nervous system. In: Eleutherococcus and Other Adaptogens Among the Far Eastern Plants. 7, 167–172. Vladivostok, USSR, [Article in Russian].
- Flagg, A. J. (2021) Traditional and Current Use of Ginseng. *Nursing Clinics of North America*, 56, 1, 109-121.
- Franco, R. R., de Almeida Takata, L., Chagas, K., Justino, A. B., Saraiva, A. L., Goulart, L. R., & da Silva, C. R. (2021). A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from *Pfaffia glomerata* (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 267, 113599.
- Geetha, P. S., Kanchana, S., Pasupathi, E., Murugan, M., & Rohini, C. (2021). A review on putative mechanism of action of nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Pharma Innovation*. 10 (5), 672-681.
- Gerontakos, S., Taylor, A., Avdeeva, A. Y., Shikova, V. A., Pozharitskaya, O. N., Casteleijn, D., Wardle, J., & Shikov, A. N. (2021). Findings of Russian literature on the clinical application of *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.): A narrative review. *Journal of ethnopharmacology*, 278, 114274.
- Goyal, M. (2018). Rasayana in perspective of the present scenario. *Ayu*. 39, 63. Gray, N.W., Brimijoin, S. (2003). Amyloid-beta increases acetylcholinesterase expression in neuroblastoma cells by reducing enzyme degradation. *Journal Neurochem*. 86, 470-478.
- Gupta, P., Khatoon, S., Tandon, P. K., & Rai, V. (2014) Effect of cadmium on growth, bacoside A, and bacoside I of *Bacopa monnieri* (L.), a memory enhancing herb. *Scientific World Journal*, 824586.
- Gupta, S., & Saxena, A. (2017). Histological study of action of alcohol on hippocampal region of brain and use of "Mandukaparni" as a brain rejuvenator. *Alcohol*.
- Haavik, J., & Toska, K. (1998). Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, 16 (3), 285–309.
- Hasselmo, M. E., Sarter, M. (2011). Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*. 36 (1), 52–73.
- He, M. T., Lee, A. Y., Kim, J. H., Park, C. H., Shin, Y. S., & Cho, E. J. (2019). Protective role of *Cordyceps militaris* in A β 1–42-induced Alzheimer's disease in vivo. *Food science and biotechnology*, 28(3), 865-872.
- Hu, J., Luo, C.X., Chu, W.H., Shan, Y.A., Qian, Z.-M., Zhu, G., Yu, Y. B., & Feng, H. (2012). 20-Hydroxyecdysone protects against oxidative stress-induced neuronal injury by scavenging free radicals and modulating NF- κ B and JNK pathways. *PLoS One* 7 (12), e50764.
- Hunyadi, A., Herke, I., Lengyel, K., Báthori, M., Kele, Z., Simon, A., Tóth, G., & Szendrei, K. (2016). Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: Evidence for spinach product counterfeiting. *Scientific reports*. 6, 37322.
- Jagdish, P., Reena, C., Pooja, S., & Maheep, B. (2015). *In vivo* Investigation of anti-amnesic effect of *Asparagus racemosus* root extract in scopolamine induced amnesic mice. *Int J Herbal Med*. 3, 20–24.
- Jain, S., Shukla, S. D., Sharma, K., & Bhatnagar, M. (2001). Neuroprotective effects of *Withania somnifera* Dunn. in hippocampal sub-regions of female albino rat. *Phytotherapy research*, 15(6), 544-548.
- Jędrejko, K.J.; Lazur, J.; & Muszyńska, B. (2021). *Cordyceps militaris*: An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity. *Foods*, 10, 2634.
- Jeong, J-W., Jin, C-Y., Kim, G-Y., Lee, J-D., Park, C. Kim, G-D., Kim, W-J., Jung, W-K., Seo, S. K., Choi, I-W., & Choi, Y. H. (2010). Anti-inflammatory effects of cordycepin via suppression of inflammatory mediators in BV2 microglial cells. *International Immunopharmacology*. 10, 12, 1580-1586.
- Joshi, V. K., Joshi, A., & Dhiman, K. S. (2017). The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, development and perspectives. *J of ethnopharmacology*, 197, 32–38.
- Kasckow, J. W., Baker, D., & Geraciotti Jr, T. D. (2001). Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22(5), 845-851.
- Kashyap, P., Muthusamy, K., Niranjan, M., Trikha, S., & Kumar, S. (2020). Sarsasapogenin: A steroidal saponin from *Asparagus racemosus* as multi target directed ligand in Alzheimer's disease. *Steroids*, 153, 108529.
- Kennedy, D. O. (2019). Phytochemicals for improving aspects of cognitive function and psychological state potentially relevant to sports performance. *Sports Medicine*, 49(1), 39-58.
- Khan, B., Ahmad, S. F., Bani, S., Kaul, A., Suri, K. A., Satti, N. K., & Qazi, G. N. (2006). Augmentation and proliferation of T lymphocytes and Th-1 cytokines by *Withania somnifera* in stressed mice. *International immunopharmacology*, 6(9), 1394-1403.
- Khyati, S., Anup, T.B. (2013). A randomized double blind placebo controlled study of Ashwagandha on generalized anxiety disorder. *J Ayurveda Integr Med*. 4 (5), 1-38.
- Kim J.S. (2016). Investigation of phenolic, flavonoid, and vitamin contents in different parts of Korean Ginseng (Panax ginseng CA Meyer). *Prevent Nutr Food Sci*. 21 (3), 263.
- Kim, Y. O., Kim, H. J., Abu-Taweel, G. M., Oh, J., & Sung, G. H. (2019). Neuroprotective and therapeutic effect of *Cordyceps militaris* on ischemia-induced neuronal death and cognitive impairments. *Saudi journal of biological sciences*, 26(7), 1352-1357.
- Konar, A., Shah, N., Singh, R., Saxena, N., Kaul, S. C., & Wadhwa, R. (2011). Protective role of Ashwagandha leaf extract and its component with none on scopolamine-induced changes in the brain and brain-derived cells. *PLoS One*. 6, e27265.
- Kulkarni, R., Girish, K. J., & Kumar, A. (2012). Nootropic herbs (Medhya Rasayana) in Ayurveda: An update. *Pharmacognosy reviews*, 6(12), 147–153.
- Kulshreshtha, D. K., & Rastogi, R. P. (1973). Bacogenin-A1. A novel dammarane triterpene saponin from *Bacopa monniera*. *Phytochemistry*. 12, 887-892.

- Kumar, A., & Kulkarni, S. K. (2016). Effect of BR-16A (Mentat) a polyherbal formulation on drug-induced catalepsy in mice. *Indian J Exp Biol*, 44 (1), 45-48.
- Kumar, S., & Mondal, A. C. (2016). Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-oxidative Role of *Bacopa monnieri* on CUS Induced Model of Depression in Rat. *Neurochem Res*, 41(11), 3083–3094.
- Lalert, L., Kruevaisayawan, H., Amatyakul, P., Ingkaninan, K., & Khongsombat, O. (2018). Neuroprotective effect of *Asparagus racemosus* root extract via the enhancement of brain-derived neurotrophic factor and estrogen receptor in ovariectomized rats. *J. Ethnopharmacol.* 225, 336– 341.
- Lawal, O. M., Wakel, F., & Dekker, M. (2021). Consumption of fresh *Centella asiatica* improves short term alertness and contentedness in healthy females, *Journal of Functional Foods*. 77, 104337.
- Lee, B., Park, J., Park, J., Shin, H. J., Kwon, S., Yeom, M., & Hahm, D. H. (2011). *Cordyceps militaris* improves neurite outgrowth in Neuro2a cells and reverses memory impairment in rats. *Food Science and Biotechnology*, 20(6), 1599-1608.
- Lemerond, T., & Panossian, A. G. (2020). *Panax ginseng* Meyer Herbal Preparation HRG80 for Preventing and Mitigating Stress-Induced Failure of Cognitive Functions in Healthy Subjects. *J. Altern Complement Integr. Med.* 6, 100.
- Limpeanchob, N., Jaipan, S., Rattanakaruna, S., Phrompittayarat, W., & Ingkaninan, K. (2008). Neuroprotective effect of *Bacopa monnieri* on beta-amyloid-induced cell death in primary cortical culture. *Journal Ethnopharmacol.* 30 (120), 112-117.
- Lopresti, A. L., Drummond, P. D., & Smith, S. J. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study examining the hormonal and vitality effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) in aging, overweight males. *American Journal of Men's Health*, 13(2), 1557988319835985.
- Lopresti, A. L., & Smith, S. J. (2021). Ashwagandha (*Withania somnifera*) for the treatment and enhancement of mental and physical conditions: A systematic review of human trials. *Journal of Herbal Medicine*, 28.
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., Ali, S., Metse, A. P., Kalns, J., & Drummond, P. D. (2021). Effects of a *Bacopa monnieri* extract (Bacognize®) on stress, fatigue, quality of life and sleep in adults with self-reported poor sleep: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J. of Functional Foods*, 85, 104671.
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., Malvi, H., & Kodgule, R. (2019). An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine*, 98 (37), e17186.
- Majumdar, S., Gupta, S., Prajapati, S. K., & Krishnamurthy, S. (2021). Neuro-nutraceutical potential of *Asparagus racemosus*: A review, *Neurochemistry International*. 145, 105013.
- Manchanda, S., Mishra, R., Singh, R., Kaur, T., & Kaur, G. (2017). Aqueous Leaf Extract of *Withania somnifera* as a Potential Neuroprotective Agent in Sleep-deprived Rats: a Mechanistic Study. *Molecular neurobiology*, 54 (4), 3050–3061.
- Marques, L. C., Galvão, S. M. P., Espínola, E., Dias, R. F., Mattei, R., Oliveira, M. G. M., & de Araújo Carlini, E.L. (2004). Psychopharmacological assessment of *Puffia glomerata* roots (extract BNT-08) in rodents. *Phytotherapy Research*. 18(7), 566-572.
- Masliah, E., Mallory, M., Deerinck, T., Deteresa, R., Lamont, S., Miller, A., & Ellisman, M. (1993). Reevaluation of the structural organization of neuritic plaques in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 52 (6), 619-632.
- Meena, J., Ojha, R., Muruganandam, A., & Krishnamurthy, S. (2011). *Asparagus racemosus* competitively inhibits in vitro the acetylcholine and monoamine metabolizing enzymes. *Neurosci. Lett.* 503, 6–9.
- Mishra, J. N., & Verma, N. K. (2017). *Asparagus racemosus*: Chemical constituents and pharmacological activities—A review. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci*, 4, 207-213.
- Moniharapon, D. D., Ukratalo, A. M., Hendrajid, Z., & Ramadhany, M. R. (2020, February). Biolarvicide of Herba Ethanol Extract of *Phyllanthus niruri* L on *Aedes aegypti* Mosquito Larva Vector Of Dengue Hemorrhagic Fever Disease (DHF). In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1463, No. 1, p. 012026). IOP Publishing.
- Mukherjee, P. K., Banerjee, S., Biswas, S., Das, B., Kar, A., & Katiyar, C. K. (2021). *Withania somnifera* (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *Journal of Ethnopharmacology*, 264, 0378-8741.
- Neale, C., Camfield, D., Reay, J., Stough, C., & Scholey, A. (2013). Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: A review and comparison of effect sizes. *British journal of clinical pharmacology*, 75(3), 728–737.
- Nemetchek, M. D., Stierle, A. A., Stierle, D. B., & Lurie, D. I. (2017). The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain. *J Ethnopharmacol*, 197, 92–100.
- Nimbhorkar, R., Rasane, P., & Singh, J. (2021). Caffeine alternatives: Searching a herbal solution.
- Ny, V., Houška, M., Pavela, R., & Triska, J. (2021). Potential benefits of incorporating *Astragalus membranaceus* into the diet of people undergoing disease treatment: An overview. *Journal of Functional Foods*, 77, 104339.
- Ojha, R., Sahu, A. N., Muruganandam, A. V., Singh, G. K., & Krishnamurthy, S. (2010). *Asparagus recemosus* enhances memory and protects against amnesia in rodent models. *Brain and cognition*, 74(1), 1-9.
- Orhan, I. E. (2012). *Centella asiatica* (L.) Urban: From traditional medicine to modern medicine with neuroprotective potential. *EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 946259.
- Oshima, Y., Sato, K., & Hikino, H. (1987). Isolation and hypoglycemic activity of quinquefolans A, B, and C, glycans of *Panax quinquefolium* roots. *J Nat Prod.* 50 (2), 188–190.

- Panossian, A. (2017). Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1), 49-64.
- Pansare, T. A., Pranita, D., & Archana, B. (2018). Review on medhya (intellect promoting) action of guduchi [*Tinospora cordifolia* (WILD) MIERS].
- Paul, S., Chakraborty, S., Anand, U., Dey, S., Nandy, S., Ghorai, M., Saha, S. C., Patil, M. T., Kandimalla, R., Proćków, J., & Dey, A. (2021). *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedical and toxicological aspects. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 143, 112175.
- Pingali, U., Pilli, R., & Fatima, N. (2014). Effect of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacognosy research*, 6 (1), 12–18.
- Pompeo, D. A., Rossi, L. A., & Galvão, C. M. (2009). Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta paulista de enfermagem*, 22, 434-438.
- Pratte, M.A., Nanavati, K.B., Young, V., Morley, C.P. (2014). An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (*Withania somnifera*). *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*. 20 (12), 901–908.
- Provino, R. (2010). The role of adaptogens in stress management. *Australian Journal of Medical Herbalism*. 22 (2), 41–49.
- Pu, W. L., Zhang, M. Y., Bai, R. Y., Sun, L. K., Li, W. H., Yu, Y. L., & Li, T. X. (2020). Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 109552.
- Raghav, S., Singh, H., Dalai, P. K., Srivastava, J. S., & Asthana, O. P. (2006). Randomized controlled trial of standardized *Bacopa monniera* extract in age-associated memory impairment. *Indian J Psychiatry*. 48, 238-242.
- Rai, D., Bhatia, G., Palit, G., Pal, R., Singh, S., & Singh, H.K. (2003). Adaptogenic effect of *Bacopa monniera* (Brahmi). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 75 (4), 823-830.
- Rastogi, S., Katara, A., Pandey, M. M., Arora, S., Singh, R. R. B., & Rawat, A. K. S. (2013). Physical stability and HPLC analysis of Indian kudzu (*Pueraria tuberosa* Linn.) fortified milk. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Rauf, K., Subhan, F., Abbas, M., Haq, I. U., Ali, G., & Ayaz, M. (2012). Effect of acute and sub chronic use of *Bacopa monnieri* on dopamine and serotonin turnover in mice whole brain. *Afr J Pharm Pharmacol*, 6(39), 2767–2774.
- Reagan-Shaw, S., Nihal, M., & Ahmad, N. (2008). Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB journal*, 22(3), 659- 661.
- Roodenrys, S., Booth, D., Bulzomi, S., Phipps, A., Micallef, C., & Smoker, J. (2002). Chronic effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) on human memory. *Neuropsychopharmacology*. 27, 279-281.
- Russo, A., & Borrelli, F. (2005). *Bacopa monniera*, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine*. 12, 305-317.
- Sabaragamuwa, R., Perera, C. O., & Fedrizzi, B. (2018). *Centella asiatica* (Gotu kola) as a neuroprotectant and its potential role in healthy ageing. *Trends in Food Science & Technology*, 79, 88–97.
- Sairam, K., Priyambada, S., Aryya, N. C., & Goel, R. K. (2003). Gastroduodenal ulcer protective activity of *Asparagus racemosus*: an experimental, biochemical and histological study. *Journal of Ethnopharmacology*, 86(1), 1-10.
- Salve, J., Pate, S., Debnath, K., & Langade, D. (2019). Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Cureus*, 11(12).
- Sandler, M., Clow, A., Watkins, P. J. & Fibiol, V. G. (1988), Tribulin - an endocoid marker for anxiety in man. *Stress Med.*, 4: 215-219.
- Schezhin, A. K., Zinkovich, V. I., & Galanova, L. K., 1981. *Eleutherococcus* in prophylaxis of influenza, hypertension and heart ischemia of AvtoVAZ drivers. In: New Data on Eleutherococcus and Other Adaptogens, 93–94. Vladivostok, USSR, [Article in Russian].
- Schliebs, R., Liebmann, A., Bhattacharya, S. K., Kumar, A., Ghosal, S., Bigl, V. (1997). Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera* (Indian Ginseng) and Shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and GABAergic markers in rat brain. *Neuroche internati*, 30 (2), 181–190.
- Scholey, A., Ossoukhova, A., Owen, L., Ibarra, A., Pipingas, A., He, K., Roller, M., & Stough, C. (2010). Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology*. 212 (3), 345–356.
- Schreiber, R., Brocco, M., Audinot, V. Gobert, A., Veiga, S., & Millan, M. J. (1995). (1-(2,5-dimethoxy-4 iodophenyl)-2-aminopropane)-induced head-Twitches in the rat are mediated by 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors: modulation by novel 5-HT2A antagonists, D1 antagonists and 5-HT1A agonists. *J. Pharmacol.Exp. Therapeut*. 273, 101-112.
- Sheikh, N., Ahmad, A., Siripurapu, K. B., Kuchibhotla, V. K., Singh, S., & Palit, G. (2007). Effect of *Bacopa monniera* on stress induced changes in plasma corticosterone and brain monoamines in rats. *J Ethnopharmacol*, 111(3), 671–676.
- Shin, K., Guo, H., Cha, Y., Ban, Y-H., Seo, D. W., Choi, Y., Kim, T-S., Lee, S-P., Kim, J-C., & Choi, E-K. (2016). Cereboost TM, an American ginseng extract, improves cognitive function via up-regulation of choline acetyltransferase expression and neuroprotection. *Regul Toxicol Pharmacol*. 78, 53–58.
- Sidorova, Y.S., Shipelin, V.A., Petrov, N. A. Zorin, S. N. & Mazo, V. K. (2021). Adaptogenic Properties of a Phytoecdysteroid-Rich Extract from the Leaves of *Spinacia oleracea* L. *Plants*. 10, 2555.

- Singh, D., & Chaudhuri, P. K. (2018). A review on phytochemical and pharmacological properties of Holy basil (*Ocimum sanctum* L.). *Industrial Crops and Products*, 118, 367-382.
- Singh, G. K., Garabadu, D., Muruganandam, A. V., Joshi, V. K., & Krishnamurthy, S. (2009). Antidepressant activity of *Asparagus racemosus* in rodent models. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 91(3), 283-290.
- Singh, H. K., & Dhawan, B. N. (1997). Neuropsychopharmacological effects of the Ayurvedic nootropic *Bacopa monniera* Linn. (Brahmi). *Indian J Pharmacol*, 29, 359-365.
- Singh, R., Geetanjali, (2016). *Asparagus racemosus*: a review on its phytochemical and therapeutic potential. *Nat. Prod. Res.* 30, 1896–1908.
- Singh, R., Jana, P. Kumar, R. S., Kumar, R., & Kumar, V. (2021). "Aswagandha (*Withania somnifera*)", *Journal of Science and Technology*. 06 (04), 93-98.
- Sloley, B. D., Pang, P., Huang, B-H., Ba, F., Li, F. L., Benishin, C. G., Greenshaw, A. J., & Shan, J. J. (1999). American ginseng extract reduces scopolamine-induced amnesia in a spatial learning task. *J Psychiatry Neurosci*. 24 (5), 442.
- Sohal, R. S., & Orr, W. C. (2012). The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med*. 52, 539-555.
- Song, M-Y., Kim, B-S., & Kim, H. (2014). Influence of *Panax ginseng* on obesity and gut microbiota in obese middle-aged Korean women. *J Ginseng Res*. 38 (2),106–115.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Srivastava Srivastava, A.P., Pandey, A., Khanna, V. K., & Pant, A. B. (2020). Phytomedicine: A potential Alternative Medicine in Controlling Neurological Disorders. *New Look to Phytomedicine*.
- Stahl, S. M. (2000). Essential psychopharmacology: *Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press.
- Stansbury, J., Saunders, P., & Winston, D. (2012). Supporting adrenal function with adaptogenic herbs. *Journal of Restorative Medicine*, 1(1), 76-82.
- Stough, C., Lloyd, J., Clarke, J., Downey, L. A., Hutchison, C. W., Rodgers, T., Nathan, P. J. (2001). The chronic effects of an extract of *Bacopa monniera* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology*. 156, 481-484.
- Sudhakaran, M. V. (2017) Botanical Pharmacognosy of *Centella asiatica* (Linn.). *Urban Phcog J*. 9(4):546-58.
- Sun, Q., Jia, N., Wang, W., Jin, H., Xu, J., & Hu, H. (2014). Protective effects of Astragaloside IV against amyloid beta1-42 neurotoxicity by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore opening. *PLoS One*, 9(6), 1–10.
- Swaroop, A., Bagchi, M., Moriyama, H., & Bagchi, D. (2017). Salient features for designing a functional beverage formulation to boost energy. In *Sustained energy for enhanced human functions and activity* (pp. 411-419). Academic Press.
- Thal, D. R., Griffin, W. S., de Vos, R. A., & Ghebremedhin, E. (2008). Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 115(6), 599–609.
- Tsujiyama, S., Ujihara, H., Ishihara, K., Sasa, M. (1995). Potentiation of GABA-induced inhibition by 20-hydroxyecdysone, a neurosteroid, in cultured rat cortical neurons. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 68(1), 133-136.
- Udani, J. K. (2013). Effects of SuperUlam on supporting concentration and mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 238454.
- Uddin, M.S., Al Mamun, A., Kabir, M.T., Jakaria, M., Mathew, B., Barreto, G.E., Ashraf, G.M. (2019). Nootropic and anti-Alzheimer's actions of medicinal plants: molecular insight into therapeutic potential to alleviate Alzheimer's neuropathology. *Mol. Neurobiol*. 56, 4925–4944.
- Upadhyay, S. D., Lodha, S., Ahmad, Y., Kohli, S., & Sharma, R. K. (2021). A Review on Medhya Rasayanas: A Brain Bracer. *Pharmacognosy Communications*, 11(4).
- Veena, R. K., Carmel, E. J., Ramya, H., Ajith, T. A., Wasser, S. P., & Janardhanan, K. K. (2020). Caterpillar medicinal mushroom, *Cordyceps militaris* (Ascomycetes), mycelia attenuates doxorubicin-induced oxidative stress and upregulates Krebs cycle dehydrogenases activity and ATP level in rat brain. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 22(6).
- Vollala, V.R., Upadhyay, S., Nayak, S. (2011) Learning and memoryenhancing effect of *Bacopa monniera* in neonatal rats. *Bratislavské lekarske listy*. 112 (12), 663-669.
- Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y., Francis, T., Beljan-Zdravkovic, U., Xu, Z., Vidgen, E. (2000). American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 160 (7), 1009–1013.
- Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Wong, J., Xu, Z., Beljan-Zdravkovic, U., Arnason, J.T., Assinewe, V., Stavro, M. P., Jenkins, A. L., Leiter, L. A. (2001). American ginseng (*Panax quinquefolius* L) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 73 (4), 753–758.
- Vuksan, V., Stavro, M. P., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y., Wong, E., Beljan-Zdravkovic, U., Francis, T., Jenkins, A. L., Leiter, L. A., Josse, R. G. (2000). American ginseng improves glycemia in individuals with normal glucose tolerance: effect of dose and time escalation. *J Am Coll Nutr*. 19 (6), 738–744.
- Wang, C-Z., Yu, C., Wen, X-D., Chen, L., Zhang, C-F., Calway, T., Qiu, Y., Wang, Y., Zhang, Z., Anderson, S. (2016). American ginseng attenuates colitis-associated colon carcinogenesis in mice: Impact on gut microbiota and metabolomics. *Cancer Prev Res*. 9 (10), 803–811.
- Wang, W., Wang, T., Feng, W.-Y., Wang, Z.-Y., Cheng, M.-S., Wang, Y.-J. (2014). Ecdysterone protects gerbil brain from temporal global cerebral ischemia/reperfusion injury via preventing neuron apoptosis and deactivating astrocytes and microglia cells. *Neuroscience research*. 81, 21-29.

- Xia, X., Zhang, Q., Liu, R., Wang, Z., Tang, N., Liu, F., Huang, G., Jiang, X., Gui, G., Wang, L. (2014). Effects of 20-hydroxyecdysone on improving memory deficits in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rat. *European journal of pharmacology*. 740, 45-52.
- Yang, P., Zhou, Y., Xia, Q., Yao, L., & Chang, X. (2019). Astragaloside IV regulates the PI3K/Akt/HO-1 signaling pathway and inhibits H9c2 cardiomyocyte injury induced by Hypoxia-Reoxygenation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 42(5), 721–727.
- Yuan, G., An, L., Sun, Y., Xu, G., & Du, P. (2018). Improvement of Learning and Memory Induced by Cordyceps Polypeptide Treatment and the Underlying Mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Zhang, G., Fang, H., Li, Y., Xu, J., Zhang, D., Sun, Y., ... Zhang, H. (2019). Neuroprotective effect of Astragalus polysaccharin on streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 25, 135–141.
- Zhang, Y., Kong, W. N., & Chai, X. Q. (2018). Compound of icariin, astragalus and puerarin mitigates iron overload in the cerebral cortex of Alzheimer's disease mice. *Neural Regeneration Research*, 13 (4), 731–736.
- Zheng, F., Luo, Y., Wang, H. (2009) Regulation of brain derived neurotrophic factor-mediated transcription of the immediate early gene Arc by intracellular calcium and calmodulin. *Journal Neurosci Res*. 87, 380-392.
- Zu, X., Zhang, M., Li, W., Xie, H., Lin, Z., Yang, N., ... & Zhang, W. (2017). Antidepressant-like effect of Bacopaside I in mice exposed to chronic unpredictable mild stress by modulating the hypothalamic–pituitary–adrenal axis function and activating BDNF signaling pathway. *Neurochemical Research*, 42(11), 3233-3244.