



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

JONAINA COSTA DE OLIVEIRA

**ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E TERAPÊUTICA DA *Lepidium meyenii* Walp.
(MACA): UMA REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA

2011

JONAINA COSTA DE OLIVEIRA

**ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E TERAPÊUTICA DA *Lepidium meyenii* Walp.
(MACA): UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: *Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes*

FORTALEZA

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

O47a Oliveira, Jonaina Costa de.
Abordagem terapêutica da *Lepidium meyenii* Walp. (MACA): uma revisão de literatura / Jonaina Costa de Oliveira. – 2011.
113 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2011.
Área de concentração: Ciências da Saúde/Medicina.
Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Farmacologia. 2. Ensaio Clínico. 3. Medicamentos Fitoterápicos. I. Título.

CDD 615.1

JONAINA COSTA DE OLIVEIRA

**ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E TERAPÊUTICA DA *LEPIDIUM MEYENII*
WALP. (MACA)**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: 06 de outubro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dra. Danielle Silveira Macêdo

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Claudio Costa dos Santos

Universidade Federal do Ceará – UFC

***Dedico esta dissertação a todos que acreditam em mim,
em especial à minha mãe,
exemplo de generosidade, caráter e coragem,
que tanto amo e admiro.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** e à **Nossa Senhora** pelo presente a mim confiado: um anjo que segue meus passos pelos caminhos mais difíceis. Eu não teria razão de crescer pessoal e profissionalmente se este anjo, que é minha mãe **Regina**, não estivesse sempre ao meu lado. Na falta de um agradecimento justo, posso dizer que minha mãe será sempre uma inspiração para mim, uma fortaleza, um porto seguro, um exemplo de mãe, amiga e mulher. Amo você, mãe!

Ao meu irmão, **Ricardo**, pelo apoio e amor incondicionais, e por me ajudar e me compreender em diversas fases da minha caminhada.

Ao meu filho, **Gustavo**, minha fonte de alegria, amor e inspiração, pela compreensão da minha ausência no decorrer deste mestrado. Tua existência me fez sentir um amor indescritível: o amor de mãe.

Ao meu padrasto, **Gladson**, pelo incentivo e disposição em ficar horas com seu neto, Gustavo, para que eu pudesse concluir este trabalho.

À minha **família**, em especial à **Vó Iracilda**, meu pai **Jonas**, minha madraستا **Marlene**, Tio **Fran** e Tia **Célia**, minha cunhada **Sônia**, meus primos e minhas sobrinhas tão amadas, **Lia** e **Clarinha**, pelo carinho, apoio e entusiasmo em cada conquista.

À minha irmã de coração, **Dra. Melissa Soares Medeiros**, amiga de todas as horas, pelo constante incentivo e conselhos preciosos.

Ao meu irmão de coração, **Adenildo Mendes**, sua esposa **Sirlany**, e seus filhos **Kaio** e **Giovanna**, pelo companheirismo, alegria contagiante e fiel amizade.

À professora **Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, minha orientadora, exemplo de força, sabedoria, determinação, mãe e mulher. Agradeço pela constante orientação acadêmica, profissional e de vida, pela oportunidade que me foi dada, pela confiança, generosidade e compreensão em momentos difíceis que passei, pelo meu despertar para a Pesquisa Clínica e por compartilhar seus conhecimentos científicos para que eu pudesse concluir mais uma etapa de minha

vida. A Pesquisa Clínica que se aprende com a Dra. Bete já é uma marca registrada que passará por muitas gerações...

Ao professor **Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho**, pelos ensinamentos enriquecedores, otimismo e estímulo aos jovens pesquisadores, palavras motivadoras e por ser um exemplo vivo de que vale a pena lutar pelos nossos sonhos.

Ao **Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra**, pelo carinho, orientações, colaboração e por estar sempre disposto a nos ensinar a ciência com sua grande arte de professor.

À **Fábia** e à **Maria Teresa**, o meu agradecimento especial pela amizade, pela alegria da convivência, pelo carinho, por aprender com vocês e pela grande ajuda durante todo o meu mestrado.

Uma das melhores coisas da vida é poder trabalhar com amigos, estudar e escrever com amigos, debater, fazer parcerias, construir e concretizar sonhos, crescer, somar, multiplicar... Amigos que levarei em meu coração pro resto da vida... Aos meus **amigos da UNIFAC**, que fazem o meu dia-a-dia, este parágrafo e este trabalho são para vocês: **Andréa, Cléber, Demétrius, Gilmara, Marina, Vagnaldo e Valden**. Muito obrigada a cada um de vocês que contribuíram para a execução desse trabalho.

À professora **Gisela Camarão, Ana Leite, Malu e Dra. Wanda**, pela atenção, sugestões valiosas e contribuições ao longo da condução do meu mestrado.

A todos que, de alguma forma, fazem parte da **Unidade de Farmacologia Clínica** da Universidade Federal do Ceará, pelo carinho e colaboração. Agradeço ao **Paulo, Ronaldo, Flávio, Rômulo, D. Bia, D. Dalva, S. Dantas, D. Rogéria, S. Francisco, Evanir**.

Aos bolsistas de iniciação científica, **Gabriela, Hugo, Maria Paula, Lídia e Layana**.

Aos meus **colegas de turma do Mestrado Profissional**, pelo companheirismo e interesse, em especial à querida **Dra. Ticiano Pessoa**.

Às secretárias **Adelânia** e **Flávia**, pela delicadeza e presteza dispensadas, e às queridas **Silvana** e **Sheyla**, pela atenção e carinho.

Aos funcionários do **Departamento de Fisiologia e Farmacologia** da Universidade Federal do Ceará, em especial a **Aura Rhanes**, sempre disposta a nos ajudar no que fosse necessário.

Aos **membros da banca examinadora** por aceitarem gentilmente a participação e pelas inestimáveis contribuições científicas.

Ao **Instituto Claude Bernard, CAPES, CNPq, FINEP, UNIFAC/HM, FUNCAP** por terem colaborado financeiramente durante todo o desenvolvimento da pesquisa.

**"É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.**

**Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias tristes em casa me esconder.**

**Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver ..."**

Martin Luther King

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Raiz tuberosa da <i>Lepidium meyenii</i> Walp.....	17
Figura 2	<i>Lepidium meyenii</i> Walp. com hipocótilos de cores variadas.....	19
Figura 3	As estruturas 1, 2 e 5 são Macamidas e Macaenos isolados de hipocótilos da <i>Lepidium meyenii</i> Walp.....	29
Figura 4	Alcalóides imidazólicos isolados da <i>Lepidium meyenii</i> Walp.....	30
Figura 5	Estrutura Química dos compostos “Maca-específicos” isolados das folhas e hipocótilos da <i>Lepidium meyenii</i>	32
Figura 6	Possível efeito da administração de Maca no metabolismo do LDL.....	39
Figura 7	Efeito dose dependente de diferentes teores de benzilglucosinolatos de Maca Vermelha.....	55
Figura 8	Alteração nos escores da “The Arizona Sexual Experience Scale” (ASEX) e no Massachusetts General Hospital Sexual Function Questionnaire (MGH-SFQ) após 12 semanas de tratamento com Maca.....	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Pesquisa Fitoquímica: Publicações.....	33
Quadro 2	Pesquisas pré-clínicas que resultaram em Dissertações e Teses.....	34
Quadro 3	Publicações relacionadas com a toxicologia da Maca.....	36
Quadro 4	Publicações relacionadas com as atividades antioxidantes e metabólicas da Maca e revisões.....	44
Quadro 5	Publicações de ensaios farmacológicos com a Maca e revisões.....	57
Quadro 6	Outras Publicações relacionadas com a Eficácia Clínica da Maca.....	77

RESUMO

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E TERAPÊUTICA DA *LEPIDIUM MEYENII* WALP. (MACA): UMA REVISÃO DE LITERATURA. Jonaina Costa de Oliveira. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos para a recuperação da saúde é uma prática bastante difundida que foi sedimentando-se ao longo do tempo, sendo o resultado do acúmulo secular de conhecimentos empíricos sobre a ação das plantas por diversos grupos étnicos. Faz-se necessário o estabelecimento de um corpo de evidências sobre o perfil de segurança dos fitoterápicos para a redução dos riscos à saúde do paciente. É de fundamental importância a aplicação de ferramentas que permitam uma avaliação crítica e racional dos estudos pré-clínicos e ensaios clínicos sobre eficácia e segurança das plantas medicinais e fitoterápicos. Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura envolvendo a *Lepidium meyenii* Walp. (Maca), uma planta utilizada na medicina tradicional em diversas condições patológicas e disfunções orgânicas. Trata-se de uma revisão narrativa-discursiva. A planta *Lepidium meyenii* é nativa na Região dos Andes, no Peru, mas pode ser encontrada na Bolívia, Colômbia, Chile e Argentina. Na medicina tradicional peruana a *Lepidium meyenii* é utilizada para aumentar a vitalidade, no stress, para promover a libido, aumentar a fertilidade e o desempenho sexual em homens e mulheres. Alguns estudos sugerem que metabólitos secundários encontrados em extratos desta planta são responsáveis por seus efeitos fisiológicos (macamidas e macaenos). Os estudos toxicológicos realizados com a *Lepidium meyenii* evidenciaram sua baixa toxicidade por via oral em animais e baixa toxicidade celular *in vitro*. Diversos estudos pré-clínicos têm sido realizados para avaliar ações terapêuticas associadas ao uso da Maca, onde podemos citar: ação antioxidante, ação hipolipemiante, aumento da fertilidade, aumento do desempenho sexual, ação espermatogênica e efeito antihiperplásico na próstata. A *Lepidium meyenii* (Maca) tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional no aumento da vitalidade, no estresse, na promoção da libido, no aumento da fertilidade e da performance sexual em homens e mulheres. No sexo masculino constatou-se que a Maca aumenta o desejo sexual, a produção de espermatozoides e melhora a disfunção erétil de intensidade leve. No sexo feminino observou-se uma redução dos sintomas de desconforto da menopausa, assim como melhora da disfunção sexual associada ao climatério. Pode-se concluir, após análise da literatura científica, dos dados etnofarmacológicos e dos ensaios pré-clínicos e clínicos realizados, que a *Lepidium meyenii* (Maca) pode ser indicada na melhora do desejo (libido) e desempenho sexual e é segura na dose de 1,5 g/dia a 3 g/dia.

Palavras-chave: fitoterápico, *Lepidium meyenii*, Maca, estudos fitoquímicos, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos.

ABSTRACT

PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC APPROACH OF *LEPIDIUM MEYENII* WALP. (MACA): LITERATURE REVIEW. Jonaina Costa de Oliveira. Supervisor: Professor Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the title of Master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Federal University of Ceará.

The use of medicinal plants and herbal remedies for the recovery of health is a widespread practice that was cobbled up over time, being the result of the secular accumulation of empirical knowledge about the action of plants by different ethnic groups. It is necessary to establish evidences on the safety profile of herbal medicine to reduce risks to patient health. The application of tools that allow a critical evaluation and rational use of preclinical studies and clinical trials on efficacy and safety of medicinal plants and herbal medicines is very important. This research is a review of studies involving *Lepidium meyenii* Walp. (Maca), a plant used in traditional medicine in various pathological conditions and organ dysfunction. This is a narrative discursive review. *Lepidium meyenii* is native to the region of the Andes in Peru, but can be found in Bolivia, Colombia, Chile and Argentina. In the Peruvian traditional medicine *Lepidium meyenii* is used to increase vitality, stress, to promote libido, increase fertility and sexual performance in men and women. Some studies suggest that secondary metabolites found in extracts of this plant are responsible for their physiological effects (macamides and macaenes). Toxicology studies conducted with *Lepidium meyenii* showed its low oral toxicity in animals and low toxicity *in vitro*. Several preclinical studies have been conducted to evaluate therapeutic actions associated with the use of Maca, which include: antioxidant, lipid-lowering effects, fertility enhancement, increased sexual performance, spermatogenic effect and action on anti hyperplasia of the prostate. The *Lepidium meyenii* (Maca) has been widely used in traditional medicine in increased vitality, in stress, promoting libido, increased fertility and sexual performance in men and women. In males it was found that Maca increases sexual desire, sperm production and improves mild erectile dysfunction. In females, Maca showed a reduction in symptoms of menopause and improvement of sexual dysfunction associated with menopause. It can be concluded after a review of the scientific literature, ethnopharmacological data and pre-clinical and clinical studies, that *Lepidium meyenii* (Maca) may be indicated in the improvement of desire (libido) and sexual performance, and is safe in the dose of 1.5 g/day to 3 g/day.

Key words: herbal, *Lepidium meyenii*, Maca, phytochemical studies, preclinical studies, clinical trials.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	4
AGRADECIMENTOS	5
EPÍGRAFE	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
SUMÁRIO	13
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 A planta medicinal: <i>Lepidium meyenii</i> Walp. (Maca).....	16
1.1.1 Identificação da Planta.....	17
1.1.2 Características Botânicas.....	17
1.1.2.1 Taxonomia.....	17
1.1.2.2 Habitat.....	18
1.1.2.3 Descrição Botânica.....	18
1.1.3 Constituintes.....	20
1.2 Histórico.....	21
1.3 Justificativa e Relevância.....	23
2 OBJETIVOS	24
3 MÉTODO	25
3.1 Desenho do Estudo.....	25
3.2 Critérios para Seleção do Artigo.....	25
3.3 Coleta e Análise dos Dados.....	26
4 RESULTADOS	27
4.1 Estudos Fitoquímicos	27
4.1.1 Pesquisa Fitoquímica: Avaliação das Publicações.....	28
4.1.2 Pesquisa Fitoquímica: Outras Publicações Pertinentes.....	33
4.2 Ensaios Pré-clínicos.....	34
4.2.1 Estudos Toxicológicos.....	35
4.2.2 Estudos Toxicológicos – Outras Publicações Pertinentes.....	36

4.2.3 Ensaio Farmacológico: Atividade Antioxidante e Metabólica.....	37
4.2.4 Atividade Antioxidante e Metabólica – Outras Publicações Pertinentes.....	43
4.2.5 Ensaios Farmacológicos: Atividade no Comportamento/ Desempenho Sexual, na Espermatogênese/ Função Testicular e na Hiperplasia Benigna da Próstata	44
4.2.5.1 Atividade no Comportamento / Desempenho Sexual.....	46
4.2.5.2 Atividade na Espermatogênese – Função Testicular.....	49
4.2.5.3 Atividade na Hiperplasia Benigna da Próstata.....	51
4.2.6 Ensaios Farmacológicos - Outras Publicações Pertinentes.....	56
4.3 Ensaios Clínicos	58
4.3.1 Ensaios Clínicos – Outras Publicações Pertinentes.....	77
4.3.2 Ensaios Clínicos em Andamento.....	78
5 DISCUSSÃO	79
5.1 Estudos Fitoquímicos.....	79
5.2 Ensaios Pré-clínicos.....	80
5.3 Ensaios Clínicos.....	81
5.3.1 Efeitos da Maca no Sexo Masculino.....	81
5.3.2 Efeitos da Maca no Sexo Feminino.....	83
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
7 CONCLUSÃO	87
8 REFERÊNCIAS	88

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para a recuperação da saúde é uma prática bastante difundida que foi sedimentando-se ao longo do tempo, sendo o resultado do acúmulo secular de conhecimentos empíricos sobre a ação das plantas por diversos grupos étnicos. O homem pré-histórico já utilizava e sabia distinguir as plantas comestíveis daquelas que podiam ajudar a curá-lo de alguma moléstia (FRANCESCHINI FILHO, 2004).

Os conhecimentos empíricos acumulados no passado (tradição cultural) e os científicos desenvolvidos ao longo do tempo mostram que as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos podem, também, causar efeitos adversos, toxicidade e apresentar contra-indicações de uso. O princípio de que o benefício advindo da utilização de um produto com finalidade medicamentosa deve superar seu risco potencial deve ser aplicado também aos produtos da medicina tradicional/popular. O desconhecimento pelos consumidores das informações mínimas necessárias ao uso correto de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos, e as dificuldades encontradas pelos profissionais da saúde para obtenção de informações de qualidade, tornam a fitoterapia um alvo fácil para a automedicação sem responsabilidade (ALEXANDRE, 2005).

Por isso, é importante que a utilização desses recursos terapêuticos seja também submetida à análise de risco/benefício. Com relação ao benefício esperado, não somente a eficácia clínica deve ser avaliada, mas também a utilidade social do medicamento em seu contexto cultural. Com relação ao risco potencial, é de vital importância que haja um corpo de evidências sobre o perfil de segurança dos medicamentos fitoterápicos para a redução dos riscos à saúde do paciente (ALEXANDRE, 2005).

A medicina é uma ciência experimental, baseada em evidências claras e inequívocas. Por isso, somente o estudo clínico conduzido de acordo com os preceitos científicos poderá contribuir para introduzir os fitoterápicos no arsenal terapêutico ético e no receituário de prescrição médica.

É de fundamental importância a aplicação de ferramentas que permitam uma avaliação crítica e racional dos estudos pré-clínicos e ensaios clínicos sobre eficácia e segurança das plantas medicinais e fitoterápicos. A busca por informações e conhecimentos realizada por meio de estudos clínicos, sobretudo ensaios clínicos, proporciona melhores evidências que fornecerão subsídios para a escolha de determinada terapia.

Esta pesquisa trata-se de uma revisão de estudos envolvendo a *Lepidium meyenii* Walp. (Maca), uma planta utilizada na medicina tradicional em diversas condições patológicas e disfunções orgânicas. Foram encontradas diversas evidências científicas de sua utilização em estudos pré-clínicos e clínicos.

1.1 A planta medicinal: *Lepidium meyenii* Walp. (Maca)

A primeira descrição taxonômica da espécie *Lepidium meyenii* Walp. foi realizada pelo biólogo alemão Wilhelm Gerhard Walpers, em 1843, baseada no espécime coletado em um lugarejo chamado Meyeni, do Departamento de Puno, Peru. Em 1990, a bióloga peruana Glória Chacón de Popovici propôs a classificação de uma nova espécie exclusiva do território peruano: *Lepidium peruvianum* Chacón. Contudo, este nome não está oficializado na *International Association for Plant Taxonomy*. Cientificamente *Lepidium peruvianum* é considerada apenas uma sinonímia de *Lepidium meyenii* Walp. (CHACÓN DE POPOVICI, 1990).

A planta *Lepidium meyenii* é nativa na Região dos Andes, no Peru, mas pode ser encontrada na Bolívia, Colômbia, Chile e Argentina. Entretanto, a espécie *Lepidium meyenii* Walp. é a única domesticada e primariamente cultivada nas altas montanhas dos Andes Centrais Peruano em torno de 2000 a.C., em altitudes entre 3.500 a 4.800 metros (CÁRDENAS, 1999; CÁRDENAS, 2005).

Tradicionalmente os hipocótilos (raiz tuberosa; parte comestível) da *Lepidium meyenii* têm sido usados há séculos, principalmente como planta alimentar e medicinal. Na medicina tradicional peruana a *Lepidium meyenii* é utilizada para aumentar a vitalidade, no stress, para promover a libido, aumentar a fertilidade e o desempenho sexual em homens e mulheres (MacKAY, 2004; TAYLOR, 2005;

GONZALES *et al.*, 2006; MEISSNER *et al.*, 2006; BUSSMANN & SHARON, 2006; WANG *et al.*, 2007; MUMMENHOFF *et al.*, 2009).

1.1.1 Identificação da Planta

Nome Científico: *Lepidium meyenii* Walp.

Sinonímia: *Lepidium peruvianum*

Nome Popular: Maca

Família Botânica: *Brassicaceae*



Figura 1 - Raiz tuberosa da *Lepidium meyenii* Walp.
(Disponível em: www.lamolina.net/image/macaroot_resize4.jpg).

1.1.2 Características Botânicas

1.1.2.1 Taxonomia

Reino: *Plantae*

Divisão: *Magnoliophyta*

Classe: *Magnoliopsida*

Ordem: *Brassicales*

Família: *Brassicaceae*

Gênero: *Lepidium*

Espécie: *Lepidium meyenii* Walp.

Sinonímia: *Lepidium peruvianum*

1.1.2.2 Habitat

O gênero *Lepidium* possui aproximadamente 150 espécies distribuídas por todo mundo, das quais, pelo menos 15 estão localizadas no Peru (RADULOVIC *et al.*, 2008). A espécie *Lepidium meyenii* Walp., com a sinonímia *Lepidium peruvianum*, pertence à família *Brassicaceae*. É conhecida tradicionalmente por Maca, maina, maca-chicha, ginseng-dos-andes, ginseng peruano, pepper weed, peruvian maca, *Lepidium peruvianum* Chacón, ayak chichira, ayak willku, chichira, huto, maka, maca-maca, maino (TOLEDO *et al.*, 1998; CHACÓN DE POPOVICI, 1990; OCHOA, 2001; MONSALVE & CANO, 2005; ALONSO, 2007; GONZALES *et al.*, 2006; BUSSMANN & SHARON, 2006; WANG *et al.*, 2007; MUMMENHOFF *et al.*, 2009; PAREDES, 2009; COUVREUR *et al.*, 2010).

Pode ser encontrada na Bolívia, Colômbia, Chile e Argentina, entretanto a espécie *Lepidium meyenii* é única do gênero que é domesticada e primariamente cultivada nas altas montanhas dos Andes Centrais Peruano, região inóspita com altitudes de 3.500 a 4800 metros acima do nível do mar e temperaturas extremas (variam de 18°C até -10°C num mesmo dia), com geadas, ventos violentos, oxigenação rarefeita, solo pobre, rochoso e íngreme (ZUNK *et al.*, 1993; CÁRDENAS, 1999; MUMMENHOFF *et al.*, 2001; OCHOA, 2001; LEE *et al.*, 2002; BIANCHI, 2003; MUMMENHOFF *et al.*, 2004; GONZALES *et al.*, 2006; BUSSMANN & SHARON, 2006; ALONSO, 2007; WANG *et al.*, 2007; RADULOVIC *et al.*, 2008).

1.1.2.3 Descrição Botânica

A planta *Lepidium meyenii* trata-se de uma herbácea bienal de 12 a 20 cm, apresentando talos curtos e decumbentes com numerosas folhas polimórficas agrupadas na forma de roseta, inclinadas para o solo, o que lhe confere uma grande tolerância ao frio (Figura 2). As flores são pequenas com quatro pétalas branco-amareladas e sementes ovóides medindo 2 a 2,5 mm. As sementes são o único meio de reprodução da planta.



Figura 2 - *Lepidium meyenii* Walp. com hipocótilos de cores variadas.
(Disponível em: www.e-expo.net/materials/010361/0003/1.jpg).

O hipocótilo é fundido com a raiz formando um tubérculo (raiz tuberosa) que contém as substâncias de reserva e constituintes químicos que justificam suas propriedades medicinais. Mede 2,5 a 6 cm de comprimento por 3 a 7 cm de largura e seu aspecto lembra o rabanete. Possui coloração diversificada, que vai do amarelo creme ao negro, caracterizando treze quimiotipos diferentes, e apresenta radículas de até 15 cm de comprimento. A reprodução é feita por autofecundação, a propagação realizada por sementes e a colheita acontece 7 a 8 meses após o plantio. O hipocótilo é seco ao sol, antes de ser armazenado ao abrigo da luz (QUIROS *et al.*, 1996; OCHOA, 2001; MARIN-BRAVO, 2003; LEBEDA *et al.*, 2003; BIANCHI, 2003; GONZALES *et al.*, 2006a; BUSSMANN & SHARON, 2006; GONZALES *et al.*, 2006b; ALONSO, 2007; WANG *et al.*, 2007).

Os maiores centros de produção da Maca estão localizados na região de Suni e Puna dos Departamentos de Junín e Cerro de Pasco, com alta produtividade, sendo capaz de tolerar altas irradiações solares, geadas frequentes, ventos fortes e solos com pH abaixo de 5. A sua adaptação ao stress ambiental é atribuída à alta

produção de metabólitos secundários. A Maca negra é considerada a que tem maior propriedade energética e a vermelha é conhecida pela capacidade de reduzir o tamanho da próstata em ratos (CHACÓN, 1961; CHACÓN DE POPOVICH, 1990; GONZÁLES, 2001; MUMMENHOFF *et al.*, 2001; LEE *et al.*, 2002; MUMMENHOFF *et al.*, 2004; BRINCKMANN & SMITH, 2004; BUSSMANN & SHARON, 2006; ALONSO, 2007; WANG *et al.*, 2007; RADULOVIĆ *et al.*, 2008; ZUNK *et al.*, 1993).

1.1.3 Constituintes

A *Lepidium meyenii* Walp. foi estudada por vários pesquisadores que determinaram seus constituintes químicos, teor de carboidratos, lipídeos, ácidos graxos, proteínas, aminoácidos, polissacarídeos, vitaminas e sais minerais (DINI *et al.*, 1994; CANALES *et al.*, 2000; PIACENTE *et al.*, 2002; RAMIREZ, 2002; MAKOTO *et al.*, 2003; BIANCHI, 2003; IJEACCM-03 IN CONFIDENCE, 2006; VALENTOVÁ *et al.*, 2006; ALONSO, 2007; WANG *et al.*, 2007; PAREDES, 2009).

São encontrados na Maca: alcalóides; fitoesteróides; compostos fenólicos; flavonóides; taninos; glicosídeos; saponinas; aminas secundárias alifáticas; aminas terciárias; antocianidinas; dextrinas; glucosinolatos. Os glucosinolatos são provenientes do metabolismo dos aminoácidos valina, alanina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina e triptofano. As enzimas que hidrolisam os glucosinolatos são as mirosinases (BIANCHI, 2003; VALENTOVÁ *et al.*, 2006; ALONSO, 2007; WANG *et al.*, 2007).

A matéria úmida contém aproximadamente: 43% de carboidratos; 5% de fibras solúveis e 14% de insolúveis; 2% de lipídeos e 10% de proteínas. A matéria seca (a raiz tuberosa em pó e desidratada) contém aproximadamente: 50% a 70% de carboidratos (24% sucrose, 1,6% glicose, 5% oligossacarídeos, 31% polissacarídeos); 8 a 9% de fibras solúveis e 23% de insolúveis; 2% a 4% de lipídeos, incluindo os ácidos graxos (oléico, linoléico, linolênico, mirístico, esteárico, palmítico e palmitoléico) e 8% a 18% de proteínas. O conteúdo energético é de 663 kJ/100g (DINI *et al.*, 1994; TELLEZ *et al.*, 2002; BIANCHI, 2003; SANABRIA, 2005; VALENTOVÁ *et al.*, 2006; IJEACCM-03 IN CONFIDENCE, 2006; MONTEGHIRFO & YARLEQUE-CHOCAS, 2007; ALONSO, 2007; VALENTOVÁ *et al.* 2008).

Existem 18 a 19 tipos de aminoácidos nos hipocótilos, dos quais sete são aminoácidos essenciais (o triptofano não é detectável), e as concentrações (342,6–388,6 mg/g proteína) são maiores do que as encontradas em batatas e cenouras. Podem-se citar: ácido glutâmico, ácido aspártico, alanina, arginina, leucina, isoleucina, serina, glicina, fenilalanina, histidina, tirosina, treonina, valina, lisina, metionina, hidroxiprolina (ALONSO, 2007; DINI *et al.*, 1994; RAMIREZ, 2002; BIANCHI, 2003).

As seguintes vitaminas estão presentes na Maca: niacina, tiamina (B1), riboflavina (B2), ácido ascórbico (C), e vitaminas B6, D3, E, P; carotenos (BIANCHI, 2003; ALONSO, 2007; WANG *et al.*, 2007).

O Ministério da Saúde do Peru realizou um estudo com doze alimentos tuberosos consumidos no país e constatou que a Maca está entre os alimentos que possui o maior conteúdo de cálcio, ferro e fósforo. Potássio, magnésio, sódio, cobre, zinco, manganês, boro e selênio são outros minerais presentes (INSTITUTO DE NUTRICION DEL PERU Y INCAP, 1981; RAMIREZ, 2002; BIANCHI, 2003).

1.2 Histórico

Investigações arqueológicas estimam que os primeiros cultivos de *Lepidium meyenii* dos Andes surgiram em 1.600 a.C., sendo que sua domesticação aconteceu há mais de 2000 anos, durante o período pré-Inca. No período pré-colombiano, os Incas consideravam um alimento nobre enviado pelos deuses para nutrir e aumentar a energia e vitalidade dos seus guerreiros (QUIROS & CÁRDENAS, 1992).

No século XVI, durante a conquista do Império Inca, os colonizadores espanhóis que chegaram aos Andes encontraram grandes dificuldades para nutrir e procriar seus animais domésticos naquele habitat desfavorável. Por orientação dos indígenas, utilizaram o *Lepidium meyenii* para alimentar seus cavalos e ajudar a minimizar a redução na capacidade reprodutiva das grandes altitudes, obtendo bons resultados. Esses foram os primeiros relatos da Maca com propriedades de estimular o sistema reprodutivo. Posteriormente, foram descritos na cultura popular o

uso da planta para combater a esterilidade ou aumentar a fertilidade (CHACÓN DE POPOVICI, 1990).

Lepidium meyenii faz parte da tradição culinária e medicinal peruana há centenas de anos. No período pré-hispânico, esta planta já ocupava um local de destaque na economia de subsistência, em particular no Pampa de Junín. Durante a colonização espanhola, foi usada como moeda. A obra *Historia Del Nuevo Mundo*, escrita em 1653 e reeditada em 1956, faz referência a Maca como uma planta nascida na região mais dura e fria dos Andes onde não há outras plantas cultivadas para alimentar os homens (COBO, 1956; 1963; OCHOA, 2001; BRINCKMANN & SMITH, 2004; CÁRDENAS, 2005).

O hipocótilo de *Lepidium meyenii* é tradicionalmente utilizado na culinária andina desde os tempos pré-colombianos. Algumas tribos peruanas consomem mais de 100 gramas da raiz tuberosa cozida por dia. Além de receber a certificação da FAO (*Food and Agriculture Organization*) das Nações Unidas pelo seu valor nutricional, a Maca é amplamente utilizada na medicina complementar para tratar infertilidade, redução da libido, falta de vigor físico, anemia, distúrbios da memória, sintomas da menopausa.

Nos anos 60, surgiram as primeiras investigações científicas sobre o efeito desta espécie na área da fertilidade. Em 1981, Johns estudou a relação entre as propriedades químicas da Maca e seus efeitos sobre a reprodução. A partir dos anos 90, estes estudos foram reforçados pelos ensaios toxicológicos, pré-clínicos e clínicos. Alguns pesquisadores têm relacionado os efeitos da Maca na função sexual com sua alta concentração de proteínas e nutrientes. Entretanto, foi isolado o composto *p*-metoxibenzil isotiocianato, que é conhecido por suas propriedades afrodisíacas. Desde então, a planta medicinal *Lepidium meyenii* tem ganhado notoriedade na comunidade científica mundial e seus usos (alimentar e medicinal) tem sido motivo de pesquisas antropológicas, etnofarmacológicas, fitoquímicas, nutricionais, ensaios *in vitro*, estudos com animais e seres humanos e revisões da literatura (CICERO *et al.*, 2001; BIANCHI, 2003; MEISSNER *et al.*, 2005; VALERIO & GONZALES, 2005; VALENTOVÁ *et al.*, 2006; BUSSMANN & SHARON, 2006; MEISSNER *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2007; MEHTA *et al.*, 2007).

1.3 Justificativa e Relevância

O referencial teórico é a base que sustenta qualquer pesquisa científica. Antes de avançar, é necessário conhecer o que já foi desenvolvido por outros pesquisadores. Assim, o estudo da literatura contribui em muitos sentidos: definição dos objetivos de futuros trabalhos, construções teóricas (hipóteses), planejamento de pesquisas, comparações e validações.

O uso da fitoterapia tem aumentado consideravelmente. Muitas vezes, estudos não científicos e a experiência popular são valorizados em preferência aos ensaios clínicos. Entretanto, a realização de estudos pré-clínicos e clínicos servem como suporte para as informações sobre indicações de uso, eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos. A fitoterapia baseada em evidências permite uma avaliação crítica do seu emprego, maximizando seus benefícios e minimizando seus riscos (ALEXANDRE; GARCIA & SIMÕES, 2005).

Embora as propriedades farmacológicas da Maca tenham sido avaliadas em diversos estudos clínicos e pré-clínicos, os resultados são inconclusivos e, muitas vezes, conflitantes. Desta forma, é muito importante a realização de estudos de revisão para atualização de tais pesquisas e que proporcionem a obtenção de conclusões mais consistentes.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar uma revisão dos estudos que envolvem as atividades farmacológicas e terapêuticas, comprovadas cientificamente, da planta *Lepidium meyenii* Walp. (Maca).

2.2 ESPECÍFICOS

Proceder as revisões dos estudos considerando a sua distribuição nos seguintes subgrupos:

- Estudos fitoquímicos;
- Estudos pré-clínicos;
- Estudos clínicos.

3 MÉTODO

3.1 Desenho do Estudo

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura por meio de investigação científica que reúne vários estudos originais pertinentes à planta *Lepidium meyenii* Walp. (Maca). Este tipo de estudo trata-se de uma revisão narrativa-discursiva.

3.2 Critérios para Seleção do Artigo

Foram utilizados critérios para seleção de estudos para revisão. Em termos de tipo de fonte de pesquisa, trabalhou-se com artigos científicos publicados em periódicos da área da saúde, livros, dissertações e teses, publicações em anais de universidades e congressos e publicações de departamentos de saúde governamentais. Os artigos publicados em periódicos, além de ser comumente a modalidade de produção mais valorizada no conjunto da produção bibliográfica, é a mais facilmente acessada. Para facilitar o desenvolvimento desta revisão, os artigos foram separados em três grupos: estudos fitoquímicos, pré-clínicos e clínicos.

O acesso aos artigos com a planta *Lepidium meyenii* Walp. (Maca) foi por meio de bases de dados eletrônicas (Cochrane, MEDLINE, SciELO, ScienceDirect). O artigo mais antigo encontrado sobre a Maca nessa biblioteca foi publicado em 1969. O período estudado foi de 1969 a 2010, sendo sua maioria dos últimos 10 anos. Foram encontrados artigos em inglês, em sua maioria, e em espanhol. Foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde: Maca, *Lepidium meyenii* Walp., disfunção sexual, ensaios clínicos, fitoterápicos.

3.3 Coleta e Análise dos Dados

Para facilitar a leitura e fichamento dos estudos, estes foram separados nos seguintes grupos: estudos pré-clínicos e clínicos, livros, dissertações e teses. Tal caracterização serviu apenas de cenário da análise propriamente dita.

Em síntese, basicamente, foram percorridos os seguintes passos de análise: (a) leitura detalhada de cada artigo visando a uma compreensão global; (b) identificação das ideias centrais de cada artigo e (c) redação das sínteses interpretativas de cada artigo.

Após a análise dos conteúdos dos artigos, buscou-se estabelecer uma consonância entre os mesmos e a literatura que serviu de base para introduzir o presente estudo.

A avaliação da qualidade dos estudos selecionados foi feita separadamente por três revisores com acesso ao nome do autor, da instituição e do jornal ou revista que publicou o estudo. Em seguida, os revisores analisaram os estudos em conjunto e chegaram a um consenso sobre a qualidade dos mesmos.

4 RESULTADOS

4.1 Estudos Fitoquímicos

Nas últimas décadas vários estudos fitoquímicos da *Lepidium meyenii* têm sido realizados, levando à caracterização, identificação estrutural e isolamento de seus constituintes.

Em 1981, Johns relatou a presença de benzilisotiocianato e *p*-metoxibenzil isotiocianato nos tubérculos da Maca. Em 1994, Dini e colaboradores identificaram ácidos graxos, aminoácidos e fitoesteróis. Duas classes de compostos, macaenas e macamidas, foram identificadas utilizando padrões purificados (MacaPure-01 e MacaPure-02), como também fitoesteróis, isotiocianatos, ácido cetoacíclico e macaridina (MUHAMMAD, *et al.*, 2002; RAMIREZ, 2002; ZHENG, *et al.*, 2000; ZHENG, *et al.*, 2002; GUTIÉRREZ PARVINA & MONTAÑO FUENTES, 2002; BIANCHI, 2003; WANG *et al.*, 2007).

Com o advento de novas técnicas, tornou-se possível a realização de novas pesquisas com o objetivo de identificar os constituintes químicos da *Lepidium meyenii* e, ao mesmo tempo, desenvolver procedimentos analíticos mais precisos. As estruturas químicas estão sendo estabelecidas por vários métodos, incluindo Cromatografia Gasosa, Espectrometria FTIR, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de massa – HPLC-MS/MS, análise de Difração por Raios X, Irradiação por Microondas, HPLC Cromatografia de Exclusão Estérica Acoplada a Detectores de Espalhamento de Luz Laser e Ressonância Magnética Nuclear (NMR). Desta forma, foram identificadas várias substâncias: macaenos, macamidas, flavonóides, saponinas, taninos, alcalóides (leptilidinas e macainas), fitoesteróis (beta-sistosterol, campesterol, ergosterol) e glucosinolatos (isotiocianato, benzilisotiocianato, 1ndol-3-carbinol e diindolilmetano, *p*-metoxibenzil isotiocianato, benzilglucosinolato), entre outras (ALONSO, 2007; BIANCHI, 2003; CUI *et al.*, 2003; DINI *et al.*, 2002; JIN *et al.*, 2007; GONZALES & GONZALES-CASTAÑEDA, 2009; LI *et al.*, 2000; PAREDES, 2009; PIACENTE *et al.*, 2002; RONDÁN-SANABRIA, 2009; FINARDI-FILHO, 2009; VAUGHN & BERHOW, 2005; WOLKENBERG, 2004; ZHAO *et al.*, 2005; VALENTOVÁ *et al.*, 2006; RANILLA *et al.*, 2010).

4.1.1 Pesquisa Fitoquímica: Avaliação das Publicações

Constituents of *Lepidium meyenii* 'maca'. *Phytochemistry*, MUHAMMAD et al., 2002.

Nesta pesquisa foram identificados os seguintes constituintes nos tubérculos de *Lepidium meyenii*: o benzilato derivado de 1,2-dihidro-N-hidroxipiridina, denominado macaridina, o benzilato alcanida (macamida); o N-benzil-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida; o N-benzilhexadecanamida; e o ácido ceto acíclico 5-oxo-6E, 8E-octadecadienóico.

A elucidação estrutural dos compostos isolados foi baseada principalmente em análises espectroscópicas de RMN 1D e 2D, incluindo ^1H - ^1H COSY; ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC e ^1H - ^1H NOESY métodos, bem como correlações de RMN ^1H - ^{15}N HMBC para macaridina e N-benzilhexadecanamida.

Chemical profiling and standardization of *Lepidium meyenii* (Maca) by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chemical Pharmaceutical Bull*, GANZERA et al., 2002.

Este artigo descreve o método analítico que permite a determinação dos principais marcadores da *Lepidium meyenii*, as macamidas e os macaenos. Ao monitorar a separação utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detector UV (210 e 280 nm), os marcadores foram detectáveis até 0,40 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A fim de validar o método foram determinados: exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção e reprodutibilidade intra e interdia. A análise de vários produtos comerciais de Maca disponíveis mostrou padrão qualitativo semelhante, entretanto, foram observadas diferenças quantitativas significativas: a percentagem total de marcadores variou de 0,15 a 0,84%.

Ganzera e colaboradores (2002) desenvolveram métodos pioneiros com HPLC que permitiram a determinação qualitativa e quantitativa dos principais macaenos e macamidas da *Lepidium meyenii*. Na região apolar de extratos metanólicos foram observados 5 sinais dominantes, representados pelas estruturas químicas da Figura 3. Os compostos 3, 4, e 5 foram detectáveis por UV no comprimento de onda (λ) de 210 nm, enquanto que os compostos 1 e 2 foram

melhor evidenciados a 280 nm. As estruturas 1, 2 e 5 foram identificadas como macamidas e macaenos; a estrutura 3 é um ácido linolênico e a 4 um ácido linoléico.

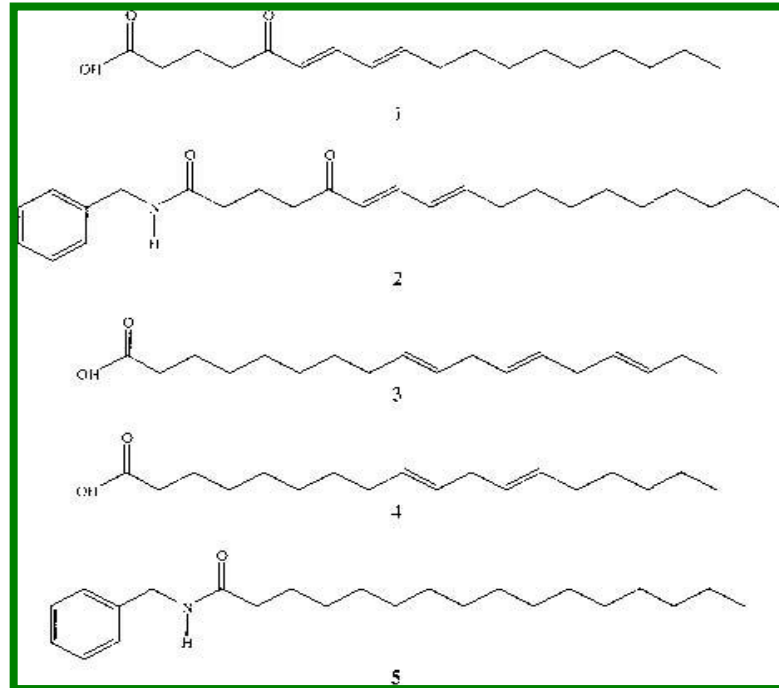


Figura 3 - As estruturas 1, 2 e 5 são Macamidas e Macaenos isolados de hipocótilos da *Lepidium meyenii* Walp (GANZERA *et al.*, 2002).

As macamidas e os macaenos, principais marcadores da *Lepidium meyenii*, podem ser determinados por método analítico utilizando cromatografia de alta eficiência (HPLC) e detector UV (210 e 280 nm). Os marcadores são detectáveis até 0,40 µg/ mL. O método é de grande utilidade no Controle de Qualidade da matéria prima e do produto acabado, e para estudos de estabilidade e análise cromatográfica para Controle de Qualidade de matéria prima. As macamidas e os macaenos têm sido utilizados com os ácidos linoléico e linolênico para caracterização e padronização de produtos comerciais (GANZERA *et al.*, 2002; VALENTOVÁ & ULRICHOVÁ, 2003; SOP NUMBER LA-15-039-01; 2006).

Composition of the essential oil of Lepidium meyenii (Walp.).

Phytochemistry, TELLEZ et al., 2002.

Primeira pesquisa sobre a composição do óleo essencial de Maca (*Lepidium meyenii*) obtido da parte aérea da planta. O óleo foi extraído por arraste de vapor com pentano e analisado por cromatografia gasosa (CG-MS). Foram

identificados 53 compostos no óleo, correspondendo a 94% da composição do óleo. Fenilacetoneitrila (85,9%), benzaldeído (3,1%), e 3-metoxifenilacetoneitrila (2,1%) foram os principais componentes.

*Imidazole Alkaloids from *Lepidium meyenii**. *Journal of Natural Products*, CUI; ZHENG, B.L.; ZHENG, Q.Y., 2003.

Dois novos alcalóides imidazólicos (lepidilina A e lepidilina B) foram isolados do extrato do hipocótilo da *Lepidium meyenii*, e identificados como: cloreto de 1,3-dibenzil-4,5-dimetil-1H-imidazólio (composto 1) e cloreto de 1,3-dibenzil-2,4,5-trimetil-1H-imidazólio (composto 2), respectivamente. As estruturas destes dois novos compostos foram determinadas por meio de métodos espectroscópicos, assim como por difração por Raios X (Figura 4). As duas estruturas químicas foram patenteadas nos Estados Unidos, o que gerou uma grande polêmica internacional (PATENT US2004034079; WIPO, 2007).

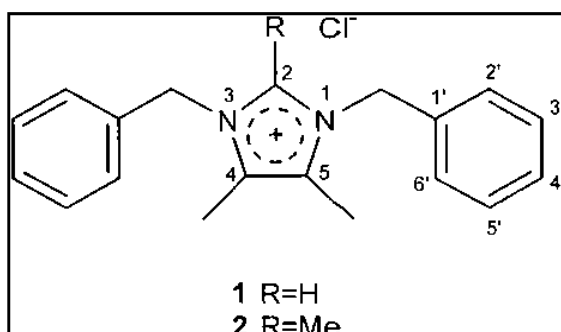


Figura 4 - Alcalóides imidazólicos isolados da *Lepidium meyenii* Walp (CUI; ZHENG, B.L.; ZHENG, Q.Y., 2003)

*Analysis of macamides in samples of Maca (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS*. *Phytochemical Analysis*, McCOLLUM et al., 2005.

As macamidas são uma classe de metabólitos secundários encontrada apenas na *Lepidium meyenii*. O material estudado foi o hipocótilo de Maca obtida de diferentes fornecedores: Pisac, Cusco e Junin no Peru, São Francisco (California-USA) e Springville (Utah-USA), que foram comparadas fitoquimicamente para comprovar a identidade. Todas as espécies estudadas foram depositadas no *Tom's of Maine Herbarium* da Universidade de Maine, nos Estados Unidos da América. Foram utilizados método de cromatografia de alta eficiência HPLC-MS/MS-UV, e

identificadas as principais macâmidas: N-benzilhexadecanamida, N-benzil-(9Z)-octadecenamida, N-benzil-(9Z, 12Z)-octadecadienamida, N-benzil-(9Z, 12Z, 15Z)-octadecatrienamida e N-benzil-octadecanamida. As identidades de N-benzil-(9Z)-octadecenamida e N-benzil-(9Z, 12Z)-octadecadienamida foram confirmados pela comparação das propriedades cromatográficas e espectrais com análogos sintéticos. A quantidade de macâmidas em materiais vegetais de diferentes fornecedores variou de 0,0016-0,0123%.

*New alkamides from maca (*Lepidium meyenii*). Journal of Agricultural and Food Chemistry, ZHAO et al., 2005.*

Neste estudo foram isolados cinco novos alcâmidas, ou seja, N-benzil-9-oxo-12Z-octadecenamida (1), N-benzil-9-oxo-12Z, 15Z-octadecadienamida (2), N-benzil-13-oxo-9E, 11E-octadecadienamida (3), N-benzil-15Z-tetracosenamida (4), e N-(*m*-hexadecanamida) metoxibenzil (5). As estruturas químicas foram estabelecidas por métodos espectrométricos e espectroscópicos incluindo ESI-HRMS, EI-MS, ¹H, ¹³C, 1D e 2D RMN, bem como ¹H - ¹⁵N 2D HMBC. Além disso, a identidade de N-benzil-15Z-tetracosenamida (4) foi confirmada por síntese. Foi concluído que estes compostos poderiam ser utilizados para padronização como marcadores, uma vez que têm sido encontrados somente na *Lepidium meyenii*.

*Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). Journal of the Science of Food and Agriculture. CLÉMENT et al., 2010.*

Clément e colaboradores realizaram um estudo com as folhas e hipocótilos de diferentes ecotipos de Maca. O objetivo foi identificar os principais metabólitos secundários, as macâmidas e macaenos (Figura 5), que mostraram ser estruturalmente idênticas àquelas encontradas por Ganzera e colaboradores (2002).

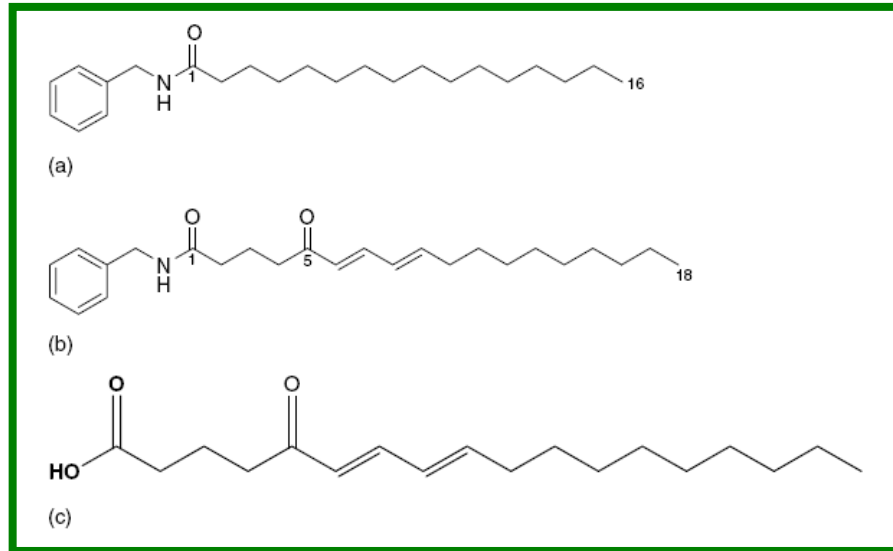


Figura 5 - Estrutura Química dos compostos “Maca-específicos” isolados das folhas e hipocótilos da *Lepidium meyenii*. (a)= Macamida 1 (n-benzil-palmitamida); (b)= Macamida 2 (n-benzil-5-oxo-6E,8E-octadecadienamida; (c)= Macaeno: 5-oxo-6E,8E-ácido octadecadienóico (CLÉMENT *et al.*, 2010).

4.1.2 Pesquisa Fitoquímica: Outras Publicações Pertinentes

No quadro abaixo estão citados alguns trabalhos publicados na literatura científica relacionados às pesquisas fitoquímicas com a *Lepidium meyenii* Walp. – Maca.

	PESQUISAS FITOQUÍMICAS – PUBLICAÇÕES	ANO
DINI <i>et al.</i>	Chemical composition of <i>Lepidium meyenii</i> .	1994
GENYI LI <i>et al.</i>	Glucosinolate Contents in Maca (<i>Lepidium peruvianum</i> Chacón) Seeds, Sprouts, Mature and Several Derived Commercial Products.	2000
PIACENTE <i>et al.</i>	Investigation of the tuber constituents of Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.).	2002
DINI, A.; TENORE, G.C.; DINI, A.	Glucosinolates from Maca (<i>Lepidium meyenii</i>).	2002
GUTIERREZ PARVINA & MONTAÑO FUENTES	Metodos Analiticos para el Control de Calidad de La Materia Prima y de Los Diversos Productos Procesados de La Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.).	2002
RAMIREZ, A.R.A.	Biotenologia y Metabolitos Secundarios em <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón. "Maca".	2002
VALENTOVÁ & ULRICHOVÁ	Smallanthus sonchifolius and <i>Lepidium meyenii</i> - prospective Andean crops for the prevention of chronic diseases.	2003
BIANCHI, A.	MACA <i>Lepidium meyenii</i> - Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas de La Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica.	2003
JUÁREZ EYZAGUIRRE, J.J.	Enriquecimiento en componentes asimilables del polvo seco de maca mediante hidrólisis por enzimas purificadas.	2004
RONDÁN- SANABRIA; PIRES; FINARDI-FILHO	Preliminary approach to detect amylolytic and pectinolytic activities from Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.).	2006
AYAMBO SAAVEDRA, I.D.	Optimización del proceso de extracción etanólica de <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón, "maca".	2006
JIN <i>et al.</i>	Identification of <i>Lepidium meyenii</i> (Walp.) based on spectra and chromatographic characteristics of its principal functional ingredients.	2007
WANG <i>et al.</i>	Maca: An Andean Crop with Multi-Pharmacological Functions.	2007
GONZALEZ- CASTAÑEDA & GONZALES	Hypocotyls of <i>Lepidium meyenii</i> (maca), a plant of the Peruvian highlands, prevent ultraviolet A-, B-, and C-induced skin damage in rats.	2008
RONDÁN- SANABRIA & FINARDI-FILHO	Physical–chemical and functional properties of maca root starch (<i>Lepidium meyenii</i> Walpers).	2009
GONZALEZ- CASTAÑEDA & GONZALES	The Methyltetrahydro-b-Carbolines in Maca (<i>Lepidium meyenii</i>).	2009
RANILLA <i>et al.</i>	Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America.	2010

Quadro 1 - Pesquisa Fitoquímica: Publicações.

4.2 Ensaios Pré-clínicos

O estudo da *Lepidium meyenii* vem sendo realizada em Universidades e Centros de Pesquisa, resultando em publicações de Teses e Dissertações (Quadro 2).

AUTOR	TÍTULO	ANO
CHACÓN, R.G.	Estudio fitoquímico de <i>Lepidium meyenii</i> Walp.	1961
BAQUERIZO, V.G.	Estudio Químico-Bromatológico del <i>Lepidium meyenii</i> Walp. ("Maca") y del Aiphanes var. Deltoidea Burret ("Shica - Shica").	1968
TORRES, V.R.	Estudio Nutricional de la Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) y su aplicación en la elaboración de una bebida base.	1984
YLLESCA GUTIÉRREZ, M.G.	Estudio químico y fitoquímico comparativo de 3 ecotipos de <i>Lepidium meyenii</i> Walp "Maca" procedente de Carhuamayo (Junín)	1994
RAMÍREZ, A.R.A.	Biotenología y Metabolitos Secundarios em <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón. "Maca".	2002
GUTIÉRREZ PARVINA & MONTAÑO FUENTES	Metodos Analíticos para el Control de Calidad de La Materia Prima y de Los Diversos Productos Procesados de La Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.).	2002
JUÁREZ EYZAGUIRRE, J.J	Enriquecimiento en componentes asimilables del polvo seco de maca mediante hidrólisis por enzimas purificadas.	2004
FLORES MEGO, J.A.	Efecto en la tasa de crecimiento de <i>Artemia sp. (Cepa virrila)</i> sustituyendo parcialmente la dieta algal con diferentes concentraciones de harina de "maca" (<i>Lepidium meyenii</i> walp.)	2004
SANABRIA, G.G.R.	Caracterização Parcial de Carboidrase, Morfologia do Grão de Amido e Composição Centesimal de Raízes de Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walpers)."	2005
MONTEGHIRFO, M.	Caracterización bioquímica de las proteínas de las raíces de tres ecotipos de maca (<i>Lepidium peruvianum</i> G. Chacón) procedentes de Junín	2006
AYAMBO-SAAVEDRA, L.D.	Optimización del proceso de extracción etanólica de <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón, "maca"	2006
RAMÍREZ, W.F.C.	Efecto del extracto etanólico de <i>Lepidium mayenii</i> Walp. (maca) sobre la espermatogénesis de ratones machos jóvenes	2007
GONZALES, D.T.	Efecto modulador de la respuesta inmune humoral de extractos de <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón (Maca) em ratones inmunosuprimidos com ciclofosfamida.	2008
ORE-SIFUENTES, M.R.	Efectos Hipolipémico y Antioxidante de <i>Lepidium Meyenii</i> Walp. Em Ratas.	2008
SALAZAR, E.K.A.	Estudio comparativo de la actividad moduladora del extracto metanólico de cuatro ecotipos de <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón (maca) sobre la respuesta inmune humoral y celular en ratones.	2008
PAREDES, R.L.L	Extração e Caracterização dos Polissacarídeos das Raízes de <i>Lepidium Meyenii</i> e Testes de Atividade Inseticida	2009

Quadro 2 - Pesquisas pré-clínicas que resultaram em Dissertações e Teses.

4.2.1 Estudos Toxicológicos

A *Lepidium meyenii* (Maca) tem sido descrita na literatura científica como de baixa toxicidade por via oral em animais e baixa toxicidade celular *in vitro*, como se pode observar nos resultados dos estudos a seguir.

Beltran e colaboradores (1997) utilizaram doses variadas (11 a 15 g/kg/v.o. em camundongos) para avaliar a toxicidade do extrato do hipocótilo da *Lepidium meyenii*. Nesta mesma pesquisa foi avaliada a toxicidade utilizando o teste da *Artemia salina* (DL₅₀ 822,86 g/mL) e constataram ausência de citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade. A DL₅₀ em camundongos foi determinada maior que 15g/kg, desta forma comprovando ausência de toxicidade pelo critério de Willians.

O artigo de revisão “*Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (Uncaria tomentosa) and Maca (C): a critical synopsis*” comprova a baixa toxicidade *in vitro* e *in vivo* da *Lepidium meyenii* (VALERIO & GONZALES, 2005).

Ruiz-Luna e colaboradores, em 2005, na pesquisa “*Lepidium meyenii (Maca) increases litter size in normal adult female mice*” avaliaram os índices de embrioplantação em ratas e constataram ausência de toxicidade reprodutiva nos camundongos.

Na pesquisa “*Effect of chronic treatment with three varieties of Lepidium meyenii (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats*”, publicado na revista *Andrologia Blackwell Publishing Ltda*, a Maca negra, amarela e vermelha foram utilizadas durante 84 dias na dose de 1 g/kg, por via oral em ratos. Os resultados mostraram que não houve alteração qualitativa nem quantitativa do DNA testicular dos animais tratados com as três variedades de Maca. O estudo histopatológico do fígado dos animais tratados foi semelhante ao dos animais controle (GASCO *et al.*, 2007).

No estudo “*Effect of a lipidic extract from Lepidium meyenii on sexual behaviour in mice and rats*” publicado em 2000 no periódico *Urology*, a dose aguda

de 4g/kg administrado por via oral em camundongos não foi letal para os animais (ZHENG *et al.*, 2000). O extrato etanólico de *Lepidium meyenii* mostrou-se seguro quando administrado cronicamente durante 28 semanas na dose de 0,24 g/kg (equivalente a 1,25 g/kg de extrato seco de Maca) em ratos (ZHANG, 2006).

4.2.2 Estudos Toxicológicos: Outras Publicações Pertinentes

No desenvolvimento de diversos estudos pré-clínicos e, até mesmo estudos clínicos, em dado momento foi avaliada a segurança da administração de Maca em animais. O quadro a seguir relaciona alguns desses estudos.

Autor	Título	Ano
CANALES <i>et al.</i>	Nutritional Evaluation of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) in Albino Mice and Their Descendants.	2000
CHUNG <i>et al.</i>	Dose-response effects of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) aqueous extract on testicular function and weight of different organs in adult rats.”	2005
VALERIO & GONZALES	Toxicological aspects of the south American herbs cat's claw (<i>Uncaria tomentosa</i>) and maca (<i>Lepidium meyenii</i>): a critical synopsis.	2005
MEISSNER <i>et al.</i>	Therapeutic Effects of Pre-Gelatinized Maca (<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon) Used as a Non-Hormonal Alternative to HRT in Perimenopausal Women – Clinical Pilot Study.	2006
CAPCHA <i>et al.</i>	Determination of DL50 for lepidinolato and standardized extracts of Maca (<i>Lepidium meyenii</i>)	Draft paper
OKUHAMA <i>et al.</i>	Absence of acute toxicity and Cytotoxicity in vitro of <i>Lepidium meyenii</i> .	Draft paper
MEISSNER <i>et al.</i>	Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon): (I) Biochemical and Pharmacodynamic Study on Maca using Clinical Laboratory Model on Ovariectomized Rats.	2006
MEISSNER <i>et al.</i>	Short and Long-Term Physiological Responses of Male and Female Rats to Two Dietary levels of Pre-Gelatinized Maca (<i>Lepidium Peruvianum</i> Chacon).	2006
VALENTOVÁ <i>et al.</i>	The in vitro biological activity of <i>Lepidium meyenii</i> extracts.	2006
ALZAMORA <i>et al.</i>	Cytotoxic effect of the methanolic extract of three ecotypes of <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón on cellular lines HeLa and HT-29	2007
WANG <i>et al.</i>	Maca: An Andean Crop with Multi-Pharmacological Functions.	2007

Quadro 3 - Publicações relacionadas com a toxicologia da Maca.

4.2.3 Ensaio Farmacológico: Atividade Antioxidante e Metabólica

A utilização de fitoterápicos está cada vez mais ampla, ainda que a eficácia de muitos deles não tenha sido comprovada por ensaios clínicos bem desenhados, ou pela inexistência de evidência do seu mecanismo de ação (LOWE, 2001). Entretanto, existem fitoterápicos que tem sido estudados em investigações mais formais, mostrando, desta forma, a evidência dos seus usos.

As doenças crônicas degenerativas têm como uma de suas etiologias as espécies reativas de oxigênio, que podem ser prevenidas com antioxidantes. Esta atividade apresentada pela *Lepidium meyenii* tem como um de seus mecanismos de ação a degradação de espécies reativas de oxigênio (como peroxinitrito e peróxido de hidrogênio) pelos polifenóis e isotiocianatos presentes na Maca (SANDOVAL *et al.*, 2002; SUAREZ *et al.*, 2009).

Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (Lepidium meyenii).

Food Chemistry, SANDOVAL et al., 2002.

O objetivo desse estudo foi o de avaliar a capacidade antioxidante da Maca. Em todos os experimentos foi utilizado um extrato aquoso de Maca fresco, preparado de maneira semelhante ao utilizado no consumo da população: o pó dos hipocótilos foi fervido com água (50 mg/L) durante 10 minutos. A atividade antioxidante foi determinada por inibição do peroxinitrito, 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), peróxido de hidrogênio e degradação de desoxiribose. Para a capacidade citoprotetora foi utilizado o método com macrófagos (RAW 264,7) tratados com peroxinitrito ou peróxido de hidrogênio (H₂O₂). As catequinas foram quantificadas por cromatografia líquida (HPLC). Os resultados mostraram que a adição do extrato aquoso de Maca (0,3 mg/mL; e 1 mg/mL) ao peroxinitrito (300 mM) reduziu o peroxinitrito em 15 e 41%, respectivamente (p<0,01). A IC₅₀ para reduzir o DPPH e peroxils foi 0,61 mg/mL e 0,43 mg/mL, respectivamente. A proteção de desoxiribose pela Maca (1 mg/mL; e 3 mg/mL) contra radicais hidroxilas foi de 57 a 74%. Maca (1 mg/mL) protegeu as células RAW 264.7 contra apoptose induzida por peroxinitrito (p<0,01), e aumentou a produção de ATP nas células tratadas com H₂O₂ (1 mM). A concentração de catequinas na Maca foi de 2,5 mg/g. Os resultados sugerem que a

Maca tem a capacidade de reduzir os radicais livres e de proteger as células contra o estresse oxidativo.

Efectos hipolipémico y antioxidante de Lepidium meyenii Walp en ratas. TESE. Facultad de Ciencias Biológicas – E.A.P. de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, SIFUENTES, M.R.O., 2008.

A pesquisa dos efeitos hipolipêmico e antioxidante de *Lepidium meyenii* Walp em ratas, publicada em 2008, tinha os seguintes objetivos: (1) avaliar a capacidade antioxidante dos extratos aquoso e etanólico da farinha de maca amarela *in vitro*; (2) avaliar o efeito antioxidante e hipolipemiante dos ecotipos amarelo, preto, vermelho e roxo de Maca, em animais que receberam uma dieta rica em colesterol; e avaliar os efeitos adversos da administração de maca e atorvastatina a nível hepático em ratas hipercolesterolêmicas.

Foi evidenciado que os fenóis e flavonóides presentes nos extratos aquosos e etanólicos estavam relacionados com a ação antioxidante. A administração do ecotipo amarelo em ratas que receberam uma dieta hipercolesterolêmica exerceu um efeito protetor contra o dano oxidativo, ao diminuir em 67,7% o parâmetro TBARS – MDA (substâncias séricas reativas - ácido tiobarbitúrico – TBARS; malondialdeído – MDA) e incrementar a concentração de vitamina C (97,7%) em relação ao controle positivo. Também produziu uma redução significativa dos níveis de colesterol total, LDL, triglicérides e fibrinogênio (relacionado com o desenvolvimento de aterosclerose).

A administração tanto de atorvastatina como de farinha de maca amarela produziu igual inibição da enzima hepática hidroximetilglutaril CoA redutase (enzima que participa na biossíntese de esteróides incluindo colesterol), com menor dano hepático quando para o grupo que utilizou a Maca. O tratamento a ratas hipercolesterolêmicas com farinha de Maca amarela produziu uma diminuição das enzimas séricas marcadoras de dano hepático: fosfatase alcalina, TGO, TGP e gamaglutamil transferase. Verificou-se histologicamente um efeito protetor em tecido hepático e aórtico.

A Maca apresenta ação hipolipêmica e antioxidante. Na Figura 6 foi esquematizado o mecanismo de ação proposto para a ação hipolipemiante da Maca. Os fenóis e flavonóides favorecem a endocitose de LDL e seu metabolismo (1 a 5), a degradação com a participação de lisossomas (7 a 8). Finalmente, a reciclagem dos receptores de LDL favorecem a endocitose da LDL, deixando o colesterol no interior da célula para ser esterificado pela enzima hepática LCAT (Lecitina Colesterol Aciltransferase).

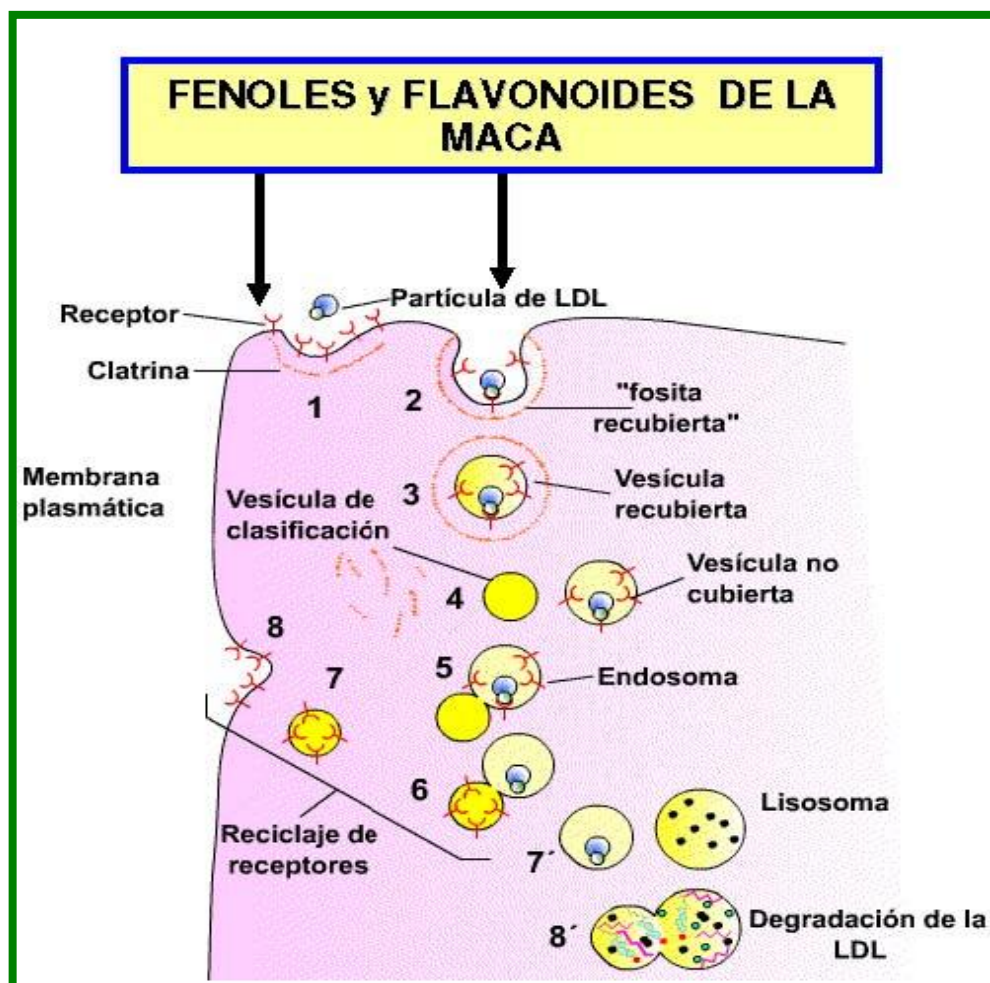


Figura 6 - Possível efeito da administração de Maca no metabolismo do LDL (SIFUENTES, 2008).

Actividad antioxidante in vitro de dos extractos de raíces de ecotipo amarillo de *Lepidium meyenii* Walp (maca). Anales de la Facultad de Medicina (Peru), ORÉ-SIFUENTES et al., 2009.

A maca apresenta a capacidade de eliminar radicais livres e proteger as células contra o estresse oxidativo (SANDOVAL et al., 2002). O estudo teve o objetivo de determinar a capacidade antioxidante *in vitro* de dois extratos de hipocótilos do ecotipo amarelo da *L. meyenii* Walp. O desenho foi do tipo descritivo, observacional e transversal, realizado no “Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón da Faculdade de Medicina da “Universidad Nacional Mayor de San Marcos”. Foram preparados um extrato aquoso e um etanólico das raízes tuberosas do ecotipo amarelo de maca, *Lepidium meyenii* Walp. Avaliação da atividade captadora de radicais livres foi realizada pelo método DPPH e a determinação do conteúdo fenólico e de flavonóides pelo método de Folin-Ciocalteu. Foi, também, realizada a determinação do efeito redutor dos extratos de maca sobre o peróxido de hidrogênio.

A partir da concentração do extrato etanólico (EE) de 15 a 20 mg/mL o percentual de inibição do estresse oxidativo foi superior a 50%. O efeito inibitório do extrato aquoso (EAF = obtido por fervura) na concentração de 0,8 mg/mL foi de 50%; o extrato aquoso obtido sem fervura (EA) apresentou uma $IC_{50} = 0,56$ mg/mL. A quantidade total de fenóis dos diferentes extratos aquosos de maca foi: EA= 157,47; EAF= 143,11; EE= 67,3 mg de pirogalol/g de matéria seca. O conteúdo de flavonóides foi EA= 93,4; EAF= 96,68; e EE= 30,12%.

A maca do ecotipo amarelo tem a capacidade de capturar radicais livres. Quanto menor a concentração da IC_{50} da amostra, maior é a capacidade de capturar radicais livres. O extrato aquoso de Maca EA tem uma maior concentração de fenóis e de flavonóides que o extrato aquoso de Maca fervida (EAF) e que o etanólico (EE).

Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (I) Biochemical and Pharmacodynamic Study on Maca using Clinical Laboratory Model on Ovariectomized Rats. International Journal of Biomedical Science, MEISSNER et al., 2006a.

A privação dos hormônios ovarianos acarreta distúrbios endócrinos e funcionais, tais como disfunção sexual, perda da libido, maior risco de osteoporose e de doenças cardíacas, níveis alterados de lipoproteínas, ganho ponderal, entre outros. A osteoporose é uma patologia óssea sistêmica caracterizada por um desequilíbrio entre reabsorção e formação óssea, resultando em um aumento da fragilidade óssea. Diversos pesquisadores têm utilizado a ovariectomia em ratas como modelo experimental para o estudo da osteoporose, por conseguir a indução de osteopenia por deficiência estrogênica. Aos três meses de idade as ratas estão no período de reprodução e são capazes de responder à deficiência de hormônios sexuais, adquirida como seqüela da remoção dos ovários (KALU, 1991).

O objetivo deste estudo foi descrever os efeitos do tratamento com Maca orgânica pré-gelatinizada (250 mg/kg administrada por gavagem, 2 vezes ao dia, durante 28 dias) na farmacodinâmica e metabolismo de ratas submetidas ao procedimento de ovariectomia bilateralmente (OVT) ou uma falsa castração (*sham operated* - SO). Foi realizado um estudo de toxicologia aguda para determinar a dose a ser utilizada nos ensaios farmacológicos. Foi realizada coleta de sangue dos animais experimentais para determinação de parâmetros bioquímicos e estudo morfológico. A função antidepressiva foi avaliada pelo teste de Porsolt's e os efeitos cognitivos e ansiolíticos foram avaliados com o modelo do labirinto em cruz elevado, atividade locomotora e esQUIVA ativa, nos grupos controles e tratamento.

Determinações sanguíneas realizadas: Estrógeno (E2), Progesterona (PGS), Cortisol (CT), Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), Hormônios Tireoidianos (TSH, T3 e T4), Ferro (Fe) e Lipídeos (Triglicérides, Colesterol Total, LDL e HDL).

Os seguintes resultados foram encontrados:

a) *Toxicidade Aguda*: a DL₅₀ da Maca foi maior que 15 mg/kg, mostrando que é segura para ser utilizada em seres humanos.

b) *Efeito sedativo e antidepressivo*: estes efeitos foram observados nos animais tratados com Maca ($p < 0,05$), enquanto que a função cognitiva e a atividade ansiolítica não foram alteradas nos animais controle e nos tratados com Maca.

c) *Balanço Hormonal*: os efeitos da Maca nos níveis dos hormônios sexuais demonstraram que este fitoterápico é seguro para ser utilizado na correção dos sintomas fisiológicos característicos do estágio da pós-menopausa, com potencial uso de maior valor nas mulheres na pré-menopausa.

4.2.4 Atividade Antioxidante e Metabólica: Outras Publicações Pertinentes

As publicações do Quadro 4 estão relacionadas com as atividades antioxidante e metabólicas da *Lepidium meyenii* (Maca).

Autor	Título	Ano
CANALES <i>et. al.</i>	Nutritional Evaluation of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) in Albino Mice and Their Descendants.	2000
TAPIA <i>et. al.</i>	The Maca (<i>Lepidium meyenii</i>) and its Anti-stress Effect in an Animal Model in Mice.	2000
SANDOVAL <i>et. al.</i>	Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (<i>Lepidium meyenii</i>).	2002
WIPO	Intergovernmental Committee on Intellectual Property and Genetic Resources, Traditional Knowledge and Folklore. Patents Referring to <i>Lepidium meyenii</i> (Maca): Responses of Peru.	2003
ORÉ-SIFUENTES <i>et. al.</i>	Effectos Adversos de La Maca y Atorvastatina em Hígado de Ratas Hipercolesterolémicas.	2004
LÓPEZ-FANDO <i>et. al.</i>	<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon Restores Homeostasis Impaired by Restraint Stress.	2004
LEE <i>et. al.</i>	Activity-guided fractionation of phytochemicals of maca meal, their antioxidant activities and effects on growth, feed utilization, and survival in rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) juveniles.	2005
VALERIO & GONZALES	Toxicological aspects of the south American herbs cat's claw (<i>Uncaria tomentosa</i>) and maca (<i>Lepidium meyenii</i>): a critical synopsis.	2005
VALENTOVÁ <i>et. al.</i>	The in vitro biological activity of <i>Lepidium meyenii</i> extracts.	2006
MEISSNER <i>et. al.</i>	Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon): (I) Biochemical and Pharmacodynamic Study on Maca using Clinical Laboratory Model on Ovariectomized Rats.	2006
RONDÁN-SANABRIA <i>et. al.</i>	Preliminary approach to detect amyolytic and pectinolytic activities from maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.).	2006
MEISSNER <i>et. al.</i>	Short and Long-Term Physiological Responses of Male and Female Rats to Two Dietary levels of Pre-Gelatinized Maca (<i>Lepidium Peruvianum</i> Chacon).	2006
RUBIO <i>et. al.</i>	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca) Reversed the Lead Acetate Induced Damage on Reproductive Function in Male Rats	2006
CASTAÑEDA <i>et. al.</i>	Metabolic effects of <i>Lepidium meyenii</i> Walpers "Maca" and "Chocho" in rats.	2007
ALZAMORA <i>et. al.</i>	Effect of four ecotypes of <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón on the production of nitric oxide in vitro.	2007
WANG <i>et. al.</i>	Maca: An Andean Crop with Multi-Pharmacological Functions.	2007
VECERA <i>et. al.</i>	The influence of Maca (<i>Lepidium meyenii</i>) on Antioxidant Status, Lipid and Glucose Metabolism in Rat.	2007
WANG <i>et. al.</i>	Enhancing antioxidative capacity of <i>Lepidium meyenii</i> calli by addition of methyl salicylate to culture medium.	2007

CASTAÑEDA <i>et. al.</i>	Evaluation of The Antioxidant Capacity of Seven Peruvian Medicinal Plants.	2008
ORÉ- SIFUENTES, M.R.	Efectos Hipolipémico y Antioxidante de <i>Lepidium Meyenii</i> Walp. em Ratas.	2008
GONZALES- CASTAÑEDA & GONZALES	Hypocotyls of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca), a plant of the Peruvian highlands, prevent ultraviolet A-, B-, and C-induced skin damage in rats.	2008
ORÉ- SIFUENTES <i>et. al.</i>	Actividad antioxidante in vitro de dos extractos de raíces de ecotipo amarillo de <i>Lepidium meyenii</i> Walp (maca).	2009
GONZALES & CASTAÑEDA	The Methyltetrahydro-b-Carbolines in Maca (<i>Lepidium meyenii</i>).	2009
SUÁREZ <i>et. al.</i>	Aquous <i>Lepidium meyenii</i> Walp (Maca) extract and its role as an adaptogen, in an endurance animal model.	2009
RANILLA <i>et. al.</i>	Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America.	2010

Quadro 4 - Publicações relacionadas com as atividades antioxidantes e metabólicas da Maca e revisões.

4.2.5 Ensaios Farmacológicos: Atividade no Comportamento/ Desempenho Sexual, na Espermatogênese/ Função Testicular e na Hiperplasia Benigna da Próstata

Lepidium meyenii Walp. é uma planta utilizada na medicina tradicional em diversas condições patológicas e disfunções orgânicas. Devido à sua semelhança terapêutica com o *Panax ginseng* foi considerado um medicamento adaptógeno. Em 1961, foi realizado o primeiro estudo científico demonstrando que a incorporação do *Lepidium meyenii* na ração de ratos aumentava a prole (JOHNS, 1981). Desta forma, postulou-se que o isotiocianato foi o ativo responsável pelo aumento da fertilidade. Na década seguinte, avaliando-se o poder nutricional da Maca, cientistas constataram que as ratas apresentavam alterações no folículo de Graaf, favoráveis ao aumento da fertilidade (CHACÓN DE POPOVICI, 1990).

A partir do ano 2000, estudos patenteados deram um novo direcionamento às pesquisas. Um ensaio pré-clínico utilizando teores variados de macaenos e macamidas demonstrou uma relação dependente da dose e estatisticamente significativa, entre estes ácidos graxos poliinsaturados e o desempenho sexual de ratos. Apesar de não haver um mecanismo de ação

completamente elucidado, estes compostos parecem exercer papel significativo na melhora da libido (ZHENG, 2000).

Novas investigações demonstraram que o *Lepidium meyenii* Walp. exerce seu efeito por meio de um fitocomplexo (associação de princípios ativos). Desta forma, dois grupos farmacológicos (glucosinolatos e fitosteróis) coordenam o balanço hormonal e o vigor físico conferidos pelo extrato de Maca. Os metabólitos benzilglucosinolato, isotiocianato, benzilisotiocianato, indol-3-carbinol e diindolilmetano estão consagrados na literatura pela sua ação preventiva do câncer de mama e próstata. O mecanismo de ação é baseado no resgate do equilíbrio hormonal, sobretudo dos metabólitos do estrogênio (estriol e estrona) e na atuação moduladora sobre os receptores androgênicos e estrogênicos. Ao aumentar a produção de 2-hidroxiestrone, reduz-se significativamente a incidência destas neoplasias. Se por um lado, a 16-*alfa*-hidroxiestrone (“estrogênio ruim”) é responsável pela ação cancerígena, por outro, a 2-hidroxiestrone (“estrogênio bom”) atua de forma benigna modulando outras ações ligadas à progesterona e ao PSA (antígeno prostático específico, proteína produzida pelas células da glândula prostática). Hoje, é amplamente conhecido o papel do estrogênio na fertilidade masculina e na gênese da Hipertrofia Benigna da Próstata (HBP). A Andropausa é caracterizada pelo aumento dos níveis de Estrógenos, da globulina que se liga aos hormônios sexuais (SHBG), da 5-*alfa*-redutase (que transforma testosterona em diidrotestosterona - DHT) com redução da Testosterona Livre e da DHEA (dehidroepiandrosterona). Outras situações nócicas causam desbalanços hormonais no adulto jovem. Um reequilíbrio hormonal pode causar melhora da fertilidade, da libido, impedir o crescimento da próstata e reduzir a incidência de neoplasias.

Numa atuação paralela o benzilglucosinolato melhora a resistência física para as atividades extenuantes, disponibiliza ácidos graxos para a produção de energia e poupa o glicogênio, mantendo fontes de reserva. No grupo dos fitosteróis, o betasitosterol exerce ação estrogênica e antiestrogênica. Reduz a reação enzimática promovida pela 5-*alfa*-redutase, que aumenta o volume prostático.

De uma forma geral, estes ativos modulam os mecanismos que garantem o equilíbrio hormonal: Testosterona / Estrogênio / Progesterona. Outros compostos

com teores elevados no extrato de Maca contribuem somatoriamente para o efeito do fitocomplexo: a L-arginina é precursora direta de Óxido Nítrico (NO), que coordena o mecanismo da vasodilatação, responsável pela ereção peniana. A Histidina está indiretamente envolvida no processo da ejaculação e do orgasmo e o Zinco participa da espermatogênese e conseqüentemente da fertilidade. Os antioxidantes presentes na *Lepidium meyenii* Walp protegem o espermatozóide e o seu DNA dos danos oxidativos, responsáveis por grande prejuízo à fertilidade, pelo aumento da incidência de abortos e pelos possíveis danos ao embrião. O betacarbolina é um inibidor da monoaminoxidase (MAO), qualificando o humor, que é fundamental para a otimização do desejo sexual.

4.2.5.1 Atividade no Comportamento / Desempenho Sexual

Effect of a lipidic extract from Lepidium meyenii on sexual behavior in mice and rats. Urology, ZHENG et al., 2000.

Os efeitos da administração oral de um extrato lipídico de *Lepidium meyenii* (MacaPure M-01 e M-02) foram avaliados no intercuro sexual de camundongos normais e na latência do período de ereção (LPE) em ratos com disfunção erétil; este último determinado pelo período em que ocorreu um estímulo elétrico e o tempo para ereção completa do pênis.

Ratos e camundongos foram aleatoriamente divididos em grupos experimentais (tratados durante 22 dias com Maca) e grupos controles (administrado somente dieta regular). Administração oral de Maca M-01 e M-02 aumentou a função sexual, evidenciada pelo número de intercursos completos: $16,33 \pm 1,78$ (controle); $46,67 \pm 2,39$ (grupo M-01) e $67,01 \pm 2,55$ para o grupo M-02. O número de fêmeas cobertas, evidenciado pela presença de esperma aumentou de $0,6 \pm 0,7$ no grupo controle para $1,5 \pm 0,5$ no grupo experimental M-01.

O LPE dos ratos do grupo controle com disfunção erétil foi de 112 ± 13 segundos. No grupo tratado com M-01 na dose 180mg/kg e 1800mg/kg o LPE foi de 54 ± 12 e 54 ± 13 segundos, respectivamente. No grupo tratado com 180mg/kg e 1800mg/kg de M-02, o LPE foi de 73 ± 12 e 41 ± 13 segundos, respectivamente.

Nas condições experimentais utilizadas, a *Lepidium meyenii* aumentou a atividade sexual de camundongos e ratos evidenciada pelo: (1) aumento do número de intercursos; (2) presença de esperma nas fêmeas; (3) diminuição da latência do período para nova ereção (LPE) dos animais com disfunção erétil (em 51% com macaenos e 63% com macamidas). Estes achados sugerem a atividade afrodisíaca da Maca em animais.

Lepidium meyenii Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *Journal of Ethnopharmacology*, CICERO; BANDIERI & ARLETTI, 2001.

A incidência de distúrbios da função sexual em homens, a variedade de tratamentos disponíveis, o aumento preocupante de homens com impotência, o uso de extratos de plantas tradicionalmente utilizadas para melhorar o desempenho sexual e os poucos trabalhos científicos encontrados na literatura foram os propulsores do desenvolvimento deste estudo. Os objetivos foram avaliar o efeito do tratamento agudo e crônico de pó da raiz da Maca, administrada por via oral durante 15 dias, no comportamento/atividade sexual do rato. Os resultados mostraram que Maca aumenta significativamente os parâmetros que analisam o desempenho sexual do rato, independente da atividade locomotora espontânea.

Hexanic maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic maca extracts. *Andrologia Blackwell Publishing Ltd.*, CICERO et al., 2002.

O objetivo deste estudo foi determinar o efeito da administração oral, subaguda, de extratos hexânico, metanólico e clorofórmico de raiz de Maca no desempenho sexual de ratos machos. Foram avaliados vários parâmetros: A primeira cópula, a latência de ejaculação e pós-ejaculatória, o intervalo intercopulatório e a eficácia copulatória. Todas as frações testadas diminuíram significativamente a latência do intervalo para o intercurso sexual, o intervalo intercopulatório, e aumentaram a frequência de intercurso sexual e a eficácia copulatória ($p < 0,005$), quando comparado aos controles.

De uma forma geral, o extrato hexânico foi o que apresentou melhor resposta em todos os parâmetros de desempenho sexual avaliados, e as estruturas químicas corroboram com esta informação.

Treatment of sexual dysfunction with an extract of Lepidium meyenii root.
United States Patent 6428824; ZHENG, B.L., 2002.

Composto obtido da raiz da *Lepidium meyenii* sem celulose e apresentando entre 5% a 9% de benzil-isotiocianato, 1% a 3% de fitoesterol, 20% a 30% de ácidos graxos e cerca de 10% ou mais de macamida (Patente nº 6428824-USA), com uso potencial para o câncer e o tratamento da disfunção sexual.

Acute and Chronic Dosing of Lepidium meyenii (Maca) on Male Rat Sexual Behavior. *Journal of the International Society for Sexual Medicine, LENTZ et al., 2007.*

Este estudo foi realizado para determinar os efeitos agudos e crônicos sobre o comportamento sexual e na ansiedade, em ratos. Maca (25 e 100 mg/kg) foi administrada por via oral em ratos machos, durante 30 dias. O comportamento sexual foi monitorizado imediatamente no início (fase aguda), no 7º dia e no 21º dia de tratamento. A ansiedade (pelo teste labirinto em cruz elevado) e locomoção foram avaliadas no 28º–29º dia. Os resultados mostraram que houve um aumento na latência da ejaculação e do intervalo pós-ejaculatório na fase aguda e no 7º dia do tratamento. Não houve alterações significativas no comportamento sexual após 21 dias de tratamento, como também na locomoção e na ansiedade.

A *Lepidium meyenii* (Maca) administrada agudamente e em curto prazo produziu um efeito pequeno no comportamento sexual masculino do rato, e a administração em longo prazo não evidenciou alterações neste comportamento, bem como na locomoção e ansiedade.

4.2.5.2 Atividade na Espermatogênese: Função Testicular

Effect of Lepidium meyenii (maca) roots on spermatogenesis of male rats.

Asian Journal of Andrology, GONZALES et al., 2001.

Os efeitos da administração oral de um extrato aquoso do tubérculo da *Lepidium meyenii* (Brassicaceae), foram estudados na espermatogênese de ratos adultos. Os animais receberam 66,7 mg/mL do extrato, duas vezes ao dia, durante 14 dias consecutivos. Ao final do tratamento foi evidenciado aumento no peso do testículo e epidídimo, sem aumento no peso da vesícula seminal. Nos tubos seminíferos dos testículos ocorreu aumento da frequência e do tempo dos estágios IX a XIV, onde a mitose ocorre, demonstrando a ação espermatogênica da *Lepidium meyenii*.

Effect of Lepidium meyenii (Maca) on spermatogenesis in male rats

acutely exposed to high altitude (4340 m). *Journal of Endocrinology, GONZALES et al., 2004.*

Esta pesquisa testou a hipótese de que Maca (*Lepidium meyenii*), pode prevenir os distúrbios testiculares induzidos pela altitude. Ratos machos adultos foram expostos por 21 dias a uma altitude de 4.340 m, e tratados com veículo (grupo controle) ou extrato aquoso de Maca (666,6 mg/dia). A fase do estágio do epitélio seminífero e a contagem do esperma do epidídimo foram obtidas aos 0, 7, 14 e 21 dias de tratamento. Os resultados evidenciaram que a Maca tem uma ação preventiva dos distúrbios testiculares induzidos pela altitude.

Effect of short-term and long-term treatments with three ecotypes of

Lepidium meyenii (MACA) on spermatogenesis in rats. *Journal of Ethnopharmacology, GONZALES et al., 2006.*

O objetivo desta pesquisa foi testar a hipótese de que diferentes ecotipos de Maca (vermelha, amarela e negra), depois do tratamento em curto prazo (1, 66 g/kg, durante 7 dias) e em longo prazo (1,66 g/kg, durante 42 dias), pode alterar a espermatogênese de ratos adultos. Após 7 dias de tratamento com Maca amarela e vermelha, a duração do estágio VIII da espermatogênese foi aumentada ($p < 0,05$), enquanto que com Maca negra o estágio II a VI e o estágio VIII foram aumentados ($p < 0,05$). A produção diária de espermatozoides (DSP) foi maior no grupo tratado

com Maca negra quando comparado com valores do grupo controle ($p < 0,05$). Maca vermelha ou amarela não alterou DSP e a motilidade dos espermatozoides do epidídimo não foi afetada pelo tratamento com qualquer ecotipo de Maca. Após 42 dias de tratamento, Maca negra aumentou DSP e a motilidade do esperma do epidídimo ($p < 0,05$). Maca negra e amarela não afetou o peso da próstata, no entanto, o peso da próstata foi reduzido ($p < 0,05$) com a vermelha.

Não houve alterações do rim, fígado, baço, pulmão e coração com a administração dos três ecotipos de Maca, administrados na dose de 1,66 g/kg.

Não houve diferenças na resposta biológica dos três ecotipos de Maca, entretanto Maca negra pareceu ter um efeito mais benéfico na contagem de espermatozoides e na motilidade dos espermatozoides do epidídimo. A Maca mostrou-se segura após 42 dias de tratamento.

Effect of Black maca (Lepidium meyenii) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia Blackwell Publishing Ltd., GONZALES et al., 2006.*

Lepidium meyenii (Maca) cresce exclusivamente entre 4000 e 4500 m acima do nível do mar, nos Andes peruanos central. Os hipocótilos desta planta são tradicionalmente utilizados nesta região por sua suposta propriedade de aumentar a fertilidade. Os hipocótilos se caracterizam por apresentar diferentes cores (VALERIO & GONZALES, 2005). O tratamento durante 06 (seis) semanas (tempo suficiente para recuperação da espermatogênese) com Maca amarela, vermelha e preta demonstraram que, destas, a Maca negra tem melhores efeitos sobre a espermatogênese (GONZALES *et al.*, 2006). O presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a Maca negra tem efeitos precoces durante o ciclo espermatogênico (12 dias) de ratos machos, aleatoriamente alocados em 02 grupos: tratamento (Maca negra) e controle (veículo). A contagem de espermátide testicular, espermatozoides do epidídimo e dos ductos deferentes foram determinadas após 1, 3, 5, 7 e 12 dias de tratamento com Maca negra, administrada via oral na dose de 2 g/kg (grupo tratamento) ou com veículo (grupo controle). Os resultados mostram que os parâmetros avaliados apresentaram melhores respostas com a Maca negra, como por exemplo, a produção diária de espermatozoides (DSP) que foi maior no 7º dia do que o grupo controle ($p < 0,01$). Após 12 dias de tratamento a DSP foi similar

para os dois grupos. A testosterona testicular não foi afetada após 7 dias de tratamento com Maca negra. Os resultados sugerem que a Maca negra atua inicialmente no esperma do epidídimo, uma vez que os valores aumentaram após o primeiro dia de tratamento. É seguido um aumento do esperma no vaso deferente observado no 3º dia de tratamento, enquanto que a diminuição de DSP é observada após 7 dias de tratamento, como uma consequência da demora da redução de DSP. Estas observações sugerem a existência de algum tipo de regulação entre a DSP, a contagem de esperma do epidídimo e a contagem de esperma no vaso deferente.

4.2.5.3 Atividade na Hiperplasia Benigna da Próstata

Hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença progressiva caracterizada pela proliferação muscular e epitelial (*smooth muscle and epithelial*) na zona de transição prostática, causando uma variedade de alterações para o paciente. Esta doença está cada vez mais em evidência devido ao aumento da prevalência em homens com idade acima dos 50 anos. As manifestações clínicas da HBP são causadas pela compressão extrínseca da uretra prostática. A incapacidade de esvaziar completamente a bexiga pode causar distensão da bexiga com hipertrofia e instabilidade do músculo destrusor, levando ao aparecimento de sintomas do trato urinário inferior (STUI), tais como noctúria, jato urinário fraco, hesitação, gotejamento terminal e incontinência. Em muitos casos a intervenção clínica é a primeira modalidade de tratamento, uma vez que existe uma variedade de mecanismos farmacológicos que mostraram o benefício da terapêutica medicamentosa. Vários ensaios clínicos já mostraram a eficácia do bloqueio dos receptores alfa e de medicamentos que inibem a 5-alfa-redutase, utilizados como monoterapia ou em associação. Suplementos fitoterapêuticos são numerosos e utilizados frequentemente, entretanto, os dados da literatura, que dão suporte a eficácia e segurança ainda são limitados (AUFFENBERG *et al.*, 2009).

Pacientes com HBP e STUI usam fitoterápicos associados com medicamentos (finasterida, tansulosina, terasozina, dutasterida), ou como monoterapia. Foi aplicado um questionário com 1280 pacientes do Serviço de Urologia da Universidade de Chicago. 1264 questionários foram respondidos corretamente. 58% dos pacientes foram à Urologia por apresentar HBP e/ou STUI:

13% deste grupo tinham usado fitoterápicos; 37% conheciam a fitoterapia, mas nunca tinham utilizados esses agentes; e 50% desconheciam este tipo de tratamento. 34% dos pacientes com STUI secundário à Hiperplasia Benigna da Próstata estavam utilizando somente fitoterápicos ou associados com outros medicamentos para o controle dos sintomas (BALES *et al.*, 1999).

A *Lepidium latifolium* é uma planta perene da família das *Brassicaceae* que contém flavonóides, os quais, em diferentes estudos, têm demonstrado ter uma ação antiestrogênica (inibidor de aromatase) e atividade antiandrogênica (inibição da desidratase-17 β -hidroxiesteróide), bem como um papel importante no desenvolvimento de células cancerosas dependentes de hormônio. Devido a estas propriedades, os efeitos da *L. latifolium* foram investigados na hiperplasia prostática em modelo experimental de ratos, mostrando uma atividade significativa na diminuição do peso e do volume da próstata (MARTINEZ CABALLERO *et al.*, 2004).

Os dados da literatura mostram que a planta *Lepidium latifolium* da família *Brassicaceae* reduz o tamanho e volume da próstata em animais castrados com hiperplasia de próstata induzida por tratamento com estrógeno.

Dose-Response Effect of Red Maca (Lepidium meyenii) on Benign Prostatic Hyperplasia Induced by Testosterone Enanthate. Phytomedicine, GASCO et al., 2007.

Uma vez que a *Lepidium meyenii* pertence à mesma família *Brassicaceae* e ao mesmo gênero *Lepidium* supõe-se que a Maca possa ter também esta mesma ação farmacológica. Desta forma o objetivo principal deste estudo foi determinar o efeito do extrato aquoso dos hipocótilos da Maca vermelha na hiperplasia benigna da próstata (HBP) induzida por testosterona em ratos Holtzman, tratados com 0,01; 0,05; 0,1; e 0,5 g/kg de Maca. Além do grupo controle tratado com veículo, existia um controle positivo que consistia de animais tratados com finasterida (0,6 mg/kg). Cromatografia líquida (HPLC) foi empregada para determinação da presença de glucosinolatos na Maca vermelha.

Os metabólitos dos benzilglucosinolatos têm sido implicados na diminuição da proliferação de linhagem de células de câncer de próstata. A

cromatografia por HPLC determinou a presença de 0,639 g de benzilglucosinolatos por cada 100g de extrato de Maca.

O peso da próstata diminuiu de forma dose-dependente nos animais tratados com Maca; este efeito foi melhor que o observado com finasterida. Nos animais tratados com 0,1 e 0,5 g/kg de Maca (estas doses representam 0,8–4,4 g/kg dos hipocótilos secos) ocorreu uma diminuição significativa do tamanho da próstata em relação ao grupo tratado com finasterida (0,6 mg/kg).

A redução do peso das vesículas seminais foi observada somente com finasterida. A análise com HPLC indicou a presença de 0,639% de benzilglucosinolato (Glucotropaeolina). A concentração sérica dos níveis de testosterona não foi alterada com o uso da Maca, devendo-se notar que os níveis séricos de testosterona não estavam relacionados ao peso das vesículas seminais ou da próstata no grupo de ratos tratados com Maca vermelha e no grupo de ratos tratados com veículo (controle). Concluiu-se que a Maca vermelha administrada oralmente em ratos parece exercer um efeito inibitório em nível de pós-conversão de testosterona para diidrotestosterona na HBP induzida experimentalmente, embora uma medida direta da enzima 5-alfa-redutase ainda seja necessária.

Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. Blackwell Publishing: Asian Journal of Andrology, GONZALES et al., 2007.

Estudo que teve como objetivo determinar o efeito de dois diferentes extratos de Maca vermelha (RM) em ratos machos com hiperplasia prostática (HP) induzida por testosterona (TE). O estudo consistia de seis grupos de animais:

Grupo 1: Controle, seis ratos tratados com veículo;

Grupo 2: Controle TE - 15 animais tratados com TE;

Grupo 3: Cinco animais tratados com TE + liofilizado obtido do extrato aquoso de RM obtido após 2 h de fervura;

Grupo 4: Cinco animais tratados com TE + liofilizado obtido do extrato aquoso de RM obtido após 3 h de fervura;

Grupo 5: Dez animais tratados com TE + spray dried do extrato hidroalcoólico de RM;

Grupo 6: Controle positivo – Seis animais tratados com TE + 0,1 mg de finasterida.

Os resultados mostraram que o peso da próstata era similar nos animais tratados com o liofilizado do extrato aquoso de RM preparado após 2 a 3 horas de fervura (Grupos 3 e 4). O tratamento dos animais com o liofilizado do extrato aquoso de RM, com o *spray dried* do extrato hidroalcoólico de RM e com a finasterida reduziu o peso da próstata em ratos com HP.

Nenhuma diferença foi observada entre os dados obtidos do extrato aquoso ou do extrato hidroalcoólico da Maca vermelha. Os extratos de RM continham 0,1 mg of benzilglucosinolato. Uma curva dose resposta com diferentes doses de benzilglucosinolato (0,02 a 0,08 mg) foi determinada. Uma redução dose-dependente do peso da próstata foi relacionada com o aumento do teor de benzilglucosinolato nos extratos. A Figura 7 mostra o efeito dose dependente de diferentes teores de benzilglucosinolatos de Maca Vermelha no peso da próstata (A) e peso das vesículas seminais (B) em ratos com hiperplasia da próstata. $b = p < 0,05$; $c = p < 0,01$, comparado com os valores basais.

Os Glucosinolatos são conhecidos por apresentar ação antiproliferativa e proapoptótica, sendo este o possível mecanismo de ação da Maca na hiperplasia benigna da próstata em modelo experimental.

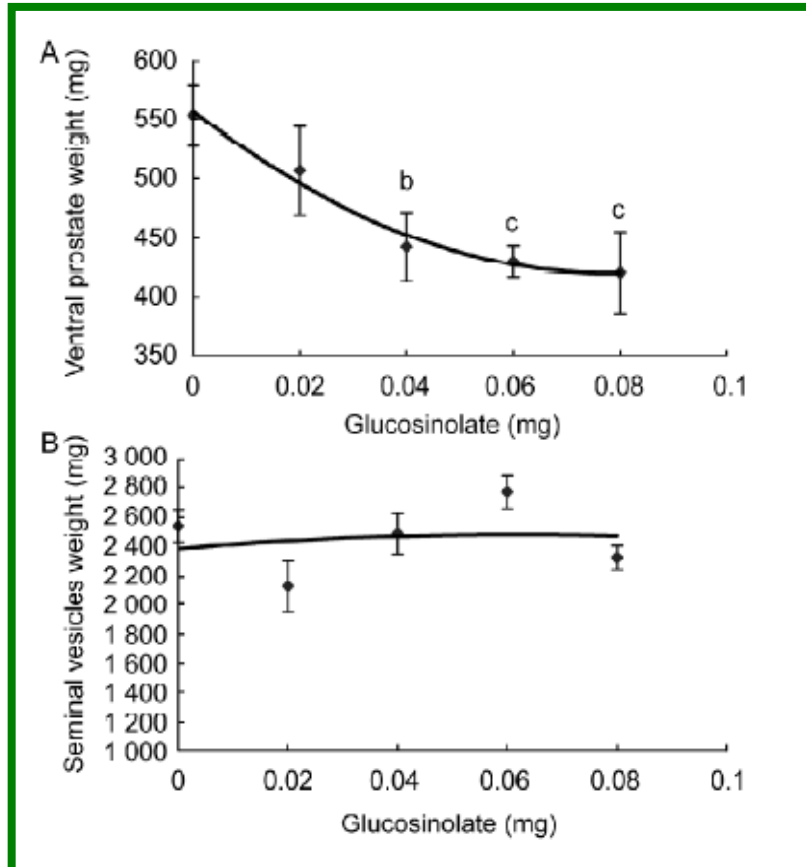


Figura 7 - Efeito dose dependente de diferentes teores de benzilglucosinolatos de Maca Vermelha (GONZALES, *et al.*, 2007).

O extrato aquoso e o extrato hidroalcoólico da Maca vermelha contendo 0,1 mg de benzilglucosinolatos pode reduzir o tamanho da próstata em ratos com hiperplasia prostática induzida por testosterona. Comparado com finasterida, a Maca vermelha reduziu de forma significativa o peso ventral da próstata sem alterar as vesículas seminais, sugerindo que o efeito decorre de uma ação em nível de receptor pós androgênico, o que pode ser uma alternativa interessante no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP).

*Antagonistic effect of *Lepidium meyenii* (red Maca) on prostatic hyperplasia in adult mice.* *Andrologia Blackwell Publishing Ltd, GONZALES et al., 2008.*

As plantas do gênero *Lepidium* tem demonstrado atuar no tamanho da próstata. Desta forma, este estudo foi realizado com o objetivo de determinar o efeito da Maca vermelha (RM) na hiperplasia prostática (HP) induzida por testosterona (TE) em camundongos adultos. Os animais foram divididos em três grupos: o tratado

com RM (140 mg/kg); o grupo tratado com finasterida (3.6 mg/g; controle positivo), ambos durante 21 dias seguidos. Havia um grupo adicional sem HP que foi administrado somente veículo. Os níveis de testosterona e estradiol foram determinados no último dia de tratamento e a análise histológica da próstata foi realizada.

O peso das vesículas seminais, testículo e epidídimo não foram alterados pelo tratamento com RM, enquanto que a redução no tamanho da próstata foi de 1,59 vezes. A análise histológica mostrou que nos animais tratados com testosterona (TE) apresentavam um aumento de 2 vezes da área acinar, efeito este que foi prevenido no grupo de animais que foram administrados TE + Maca vermelha, durante 14 e 21 dias ($p < 0,05$) e no grupo de animais que foram administrados TE + Finasterida durante 21 dias ($p < 0,05$). A testosterona aumentou a área do estroma prostático, efeito que foi prevenido pelo tratamento com RM com 7 dias de tratamento, ou quando tratado com finasterida. A redução da área do estroma prostático pela Maca vermelha foi de 1,42 vezes. Pode-se concluir que a Maca vermelha tem um efeito antihiperplásico na próstata de camundongo adulto quando a hiperplasia foi induzida com testosterona atuando primeiramente em nível de estroma prostático.

4.2.6 Ensaios Farmacológicos: Outras Publicações Pertinentes

Autor	Título	Ano
CANALES <i>et al.</i>	Nutritional Evaluation of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) in Albino Mice and Their Descendants.	2000
BALICK, M.J.	MACA: From Traditional Food Crop to Energy and Libido Stimulant. Alternatives Therapies.	2002
WIPO	WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. Intergovernmental Committee On Intellectual Property And Genetic Resources, Traditional Knowledge And Folklore. Patents Referring To <i>Lepidium meyenii</i> (Maca): Responses Of Peru.	2003
GONZALES <i>et al.</i>	Effect of alcoholic extract of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) on testicular function in male rats.	2003
DREWES <i>et al.</i>	Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity. Medical aspects of some steroidal natural products.	2003
MARIN <i>et al.</i>	Efecto de fracciones lipidicas de <i>Lepidium meyenii</i> Walpers (maca), en el aparato reproductor de Ratonos.	2003
OSHIMA <i>et al.</i>	Effects of <i>Lepidium meyenii</i> Walp and <i>Jatropha macrantha</i> on Blood Levels of Estradiol-17 β Progesterone, Testosterone and the Rate of	2003

	Embryo Implantation in Mice.	
LÓPEZ-FANDO <i>et al.</i>	<i>Lepidium peruvianum</i> Chacon Restores Homeostasis Impaired by Restraint Stress.	2004
ADEBIYI <i>et al.</i>	Pregnancy outcomes following pre- and post-implantation exposure of Sprague–Dawley rats to benzyl isothiocyanate.	2004
MacKAY D.J.	Nutrients and Botanicals for Erectile Dysfunction: Examining the Evidence.	2004
LEE <i>et al.</i>	Supplementation of maca (<i>Lepidium meyenii</i>) tuber meal in diets improves growth rate and survival of rainbow trout <i>Oncorhynchus mykiss</i> (Walbaum) alevins and juveniles.	2004
VALERIO & GONZALES	Toxicological aspects of the south American herbs cat's claw (<i>Uncaria tomentosa</i>) and maca (<i>Lepidium meyenii</i>): a critical synopsis.	2005
CHUNG <i>et al.</i>	Dose-response effects of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) aqueous extract on testicular function and weight of different organs in adult rats.”	2005
GONZALES <i>et. Al</i>	Red maca (<i>Lepidium meyenii</i>) reduced prostate size in rats.	2005
RUIZ-LUNA <i>et al.</i>	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca) increases litter size in normal adult female mice.	2005
BUSTOS- OBREGÓN <i>et.</i> <i>al.</i>	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice.	2005
SALAS & MOLINA	High Andes Plants and Their Effect on Fertility: Myth or Reality?	2005
ZHANG <i>et. al.</i>	Effect of ethanol extract of <i>Lepidium meyenii</i> Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat.	2006
MILLER <i>et. al.</i>	The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1 β .	2006
BOGANI <i>et. al.</i>	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca) does not exert direct androgenic activities.	2006
RUBIO <i>et. al.</i>	Effect of Three Different Cultivars of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) on Learning and Depression in Ovariectomized Mice.	2006
GONZALES <i>et.</i> <i>al.</i>	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca): A Plant from the Highlands of Peru – from Tradition to Science..	2006
VALENTOVÁ <i>et</i> <i>al.</i>	The in vitro biological activity of <i>Lepidium meyenii</i> extracts.	2006
RUBIO <i>et. al.</i>	<i>Lepidium meyenii</i> (Maca) Reversed the Lead Acetate Induced Damage on Reproductive Function in Male Rats	2006
WANG <i>et. al.</i>	Maca: An Andean Crop with Multi-Pharmacological Functions.	2007
ALZAMORA <i>et.</i> <i>al.</i>	γ -IFN production in human lymphocytes cultures for effect of the methanolic extracts from four ecotypes of <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón (<i>Brassicaceae</i>).	2007
ALZAMORA <i>et</i> <i>al.</i>	Leishmanicidal activity of methanolic extract from four ecotypes of <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón (<i>Brassicaceae</i>)	2007
GASCO <i>et al.</i>	Effect of chronic treatment with three varieties of <i>Lepidium meyenii</i> (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats.	2007
CUENTAS <i>et al.</i>	Antioxidant effect of <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón Maca leaves. Revista Horizonte Médico.	2008
ALZAMORA GONZÁLES, L.	Estudio comparativo de la actividad moduladora del extracto metanólico de cuatro ecotipos de <i>Lepidium peruvianum</i> Chacón (maca) sobre la respuesta inmune humoral y celular en ratones.	2008
TANKARA, B.E.Q.	Evaluacion de la actividad biologica de <i>Lepidium meyenii</i> (Maca), sobre La espermatogenesis y calidad espermatica, em um grupo de varones infertiles entre 25 y 50 años de edad.	2008
DEDHIA & McVARY.	Phytotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia.	2008

Quadro 5 - Publicações de ensaios farmacológicos com a Maca e revisões.

4.3 Ensaios Clínicos

Lepidium meyenii (MACA) improved semen parameters in adult men.

Asian Journal of Andrology, GONZALES et al., 2001.

Esta pesquisa teve como objetivo estudar o efeito da administração oral de Maca na produção seminal e nos hormônios: luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL), testosterona e estradiol em seres humanos. O projeto foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (*Institutional Review Board of the Scientific Research Office*).

A amostra consistiu de doze voluntários sadios do sexo masculino com idade entre 24 a 44 anos. Três voluntários desistiram do estudo por razões pessoais durante o 4º mês de tratamento. Seis (6) voluntários receberam, por via oral, 1500 mg/dia (3 comprimidos de 500 mg), enquanto três voluntários receberam 6 comprimidos de 500 mg (3000 mg/dia), ambos durante 4 meses de tratamento. A coleta de sêmen foi realizada após três dias de abstinência e amostras de sangue foram retiradas antes e após o tratamento para dosagem dos hormônios LH, FSH, PRL, testosterona e estradiol. O volume ejaculado, a consistência do sêmen, a mobilidade dos espermatozóides, a morfologia dos espermatozóides e a concentração de espermatozóides foram avaliados de acordo com manual da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999).

Os resultados mostraram que o volume do sêmen, a contagem total de espermatozóides, a contagem de espermatozóides viáveis e a mobilidade dos espermatozóides foram significativamente aumentados após o tratamento com a Maca ($p < 0,05$), e que não houve diferença entre as doses utilizadas. Após o período de tratamento, em 4 dos 9 voluntários que tiveram níveis basais baixos de FSH, não houve alteração na quantidade de espermatozóide. Além disso, não houve alterações significativas na dosagem de hormônios após o período de tratamento. A quantidade de espermatozóides foi aumentada sem afetar os níveis de FSH.

Segundo os autores deste trabalho (GONZALES *et al.*, 2001), uma vez que a contagem de esperma aumentou sem alterar o níveis de FSH, é possível que

a Maca possa aumentar a resposta das células de Sertolli para o FSH e, ainda, aumentar a produção de espermatozóides e a mobilidade do mesmo.

Effect of Lepidium meyenii (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. Andrologia, GONZALES et al., 2002.

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito da Maca no desejo sexual e determinar se este efeito é devido às alterações no humor ou nos níveis sanguíneos de testosterona e estradiol em homens adultos saudáveis. O estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa Institucional.

O delineamento experimental consistiu de um estudo duplo cego, randomizado, paralelo, controlado por placebo com a participação de 57 voluntários de 21 a 56 anos. Os participantes foram alocados, aleatoriamente, em 3 grupos:

Grupo 1: Administração de 3 comprimidos de 500 mg de Maca perfazendo 1500 mg por dia, durante 12 semanas.

Grupo 2: Administração de 6 comprimidos de 500 mg de Maca perfazendo 3000 mg por dia, durante 12 semanas.

Grupo 3: Administração de comprimidos de Placebo, durante 12 semanas, no mesmo esquema do grupo Maca.

Foi realizada coleta de sangue após 12 horas de jejum para dosagem de hormônios (testosterona e estradiol) na 4^o, 8^o e 12^o semanas de tratamento. O desejo sexual foi avaliado utilizando escala subjetiva com os seguintes escores: o tratamento diminuiu (escore=0), não alterou (escore=1), aumentou levemente (escore=3), aumentou moderadamente ou fortemente o desejo sexual (escore=5);

O humor e a ansiedade foram avaliados utilizando a escala de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*).

Após 4 semanas, dois homens do grupo placebo (16,6%) relataram que o tratamento aumentou o desejo sexual, entretanto, na 8^o e na 12^o semana nenhum dos voluntários deste grupo tiveram o desejo sexual aumentado (0,0%).

No grupo Maca, 24,4% dos homens relataram que o desejo sexual aumentou na 4ª semana, enquanto que na 8ª e 12ª semanas de tratamento a prevalência de homens que relataram aumento no desejo sexual foi de 40% e 42,2%, respectivamente. Diferenças significativas entre os grupos Maca e placebo foram observadas na 8ª ($p < 0,001$) e 12ª semana ($p < 0,001$) de tratamento. Os escores dos testes de depressão e ansiedade e os níveis de testosterona e estradiol não apresentaram alterações com o uso de Maca e, desta forma, não foram relacionados com o desejo sexual.

Foi concluído que o tratamento com os comprimidos de Maca nas doses de 1500 mg e 3000 mg por dia, durante 8 ou 12 semanas aumentou o desejo sexual em homens saudáveis, independentemente das alterações de humor ou dos níveis de testosterona e estradiol.

*Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men.*
Journal of Endocrinology, GONZALES et al., 2003.

Este estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a Maca não possui efeito nos níveis sanguíneos dos hormônios reprodutivos em homens saudáveis, quando administrada em doses utilizadas como afrodisíaco e/ou para aumentar a fertilidade. O delineamento constou de um estudo duplo-cego, randomizado, paralelo, controlado por placebo com a participação de 56 voluntários do sexo masculino, com idade entre 21 a 56 anos. O projeto foi submetido e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa Institucional.

Os voluntários foram aleatoriamente alocados em seis grupos: 3 grupos tratamento com Maca, e 3 grupos placebo.

Grupo Maca 1 - 1500 mg: Os voluntários ($n=15$) receberam 1 (um) comprimido de 500 mg de MACA gelatinizada por via oral a cada 8 horas, durante 12 semanas.

Grupo Maca 2 - 3000 mg: Os voluntários ($n=15$) receberam 2 (dois) comprimidos de 500 mg de MACA gelatinizada por via oral a cada 8 horas, durante 12 semanas.

Grupo Maca 3 - 1500 mg: Os voluntários (n=15) receberam 3 comprimidos de 500 mg de MACA gelatinizada por via oral, em dose única, pela manhã, durante 12 semanas.

Grupos Placebos: Os voluntários alocados nos grupos placebo (grupos 4º, 5º e 6º) receberam o mesmo esquema terapêutico correspondente a cada grupo tratamento.

Amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum antes do tratamento (pré-tratamento) e na 2º, 4º, 8º e 12º semanas de tratamento com Maca ou placebo para dosagem de 17-hidroxiprogesterona, testosterona, estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e prolactina (PRL).

Os resultados dos 3 grupos placebo foram estatisticamente semelhantes e, portanto, analisados como grupo único. Os valores hormonais pré-tratamento dos 3 grupos Maca foram similares. Os resultados do grupo Maca 1 e Maca 3 foram similares e, desta forma, os resultados destes dois grupos que receberam 1500 mg por dia foram agrupados.

Os valores basais dos níveis de LH, FSH e PRL não mostraram diferenças estatísticas, quando analisados por ANOVA, entre os grupos placebo e todos os grupos que receberam tratamento com Maca ($p > 0,05$). Os níveis de 17-hidroxiprogesterona, testosterona e estradiol também foram similares nos grupos placebo, grupos Maca 1500 mg e Maca 3000 mg ($p > 0,05$). Na segunda semana de tratamento foi observado um nível mais elevado de 17-hidroxiprogesterona no grupo Maca 3000 mg quando comparados com os grupos placebos ($p < 0,001$) e Maca 1500 mg ($p < 0,001$). Porém, no decorrer do tratamento essa diferença desapareceu.

Deve ser ressaltado que a administração de Maca (1500 mg/dia e 3000 mg/dia; durante 12 semanas) mostrou-se segura: a ocorrência de efeitos colaterais foi similar a do grupo placebo. Pode-se concluir que a Maca é segura na dose utilizada.

Os resultados deste estudo demonstram que não houve alterações nos níveis sanguíneos dos hormônios LH, FSH, prolactina e 17-hidroxiprogesterona após 12 semanas de tratamento com Maca 3000 mg/dia ou Maca 1500 mg/dia.

A testosterona não é recomendada para melhorar o desejo sexual em homens que apresentem níveis sanguíneos normais de testosterona. Portanto, a Maca pode ser uma alternativa terapêutica interessante, uma vez que melhora o desejo sexual sem alterar os níveis de testosterona, como demonstrado previamente por Córdova e colaboradores (2001). Outra possibilidade é que a presença de fitoesteróides na Maca desempenhe um papel na função sexual.

Therapeutic Effects of Pre-Gelatinized Maca (Lepidium peruvianum Chacon) Used as a Non-Hormonal Alternative to HRT in Perimenopausal Women – Clinical Pilot Study. International Journal of Biomedical Science, MEISSNER et al., 2006.

A Maca tem sido tradicionalmente utilizada como um vegetal energizante com propriedades terapêuticas para mulheres e homens. A *Lepidium meyenii* tem sido reconhecida pelos nativos do Peru como um fitoterápico que auxilia no tratamento das condições que afetam a mulher na menopausa.

O objetivo desta pesquisa foi determinar o efeito da administração oral das capsulas de hipocótilos pulverizados e secos pré-gelatinizados da Maca Orgânica na resposta fisiológica quantitativa e alívio dos sintomas em mulheres menopausa das e perimenopausadas.

Vinte mulheres com idade entre 41-50 anos com menstruação regular, ou com história de não mais do que dois períodos sem menstruar durante os 12 meses que antecederam o estudo foram selecionadas a participarem de um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo. Foram incluídas mulheres que não fizeram uso de terapia hormonal por no mínimo seis meses antes do estudo. O estudo foi conduzido por ginecologistas de uma clínica na Polônia. Todas as voluntárias foram informadas do objetivo, benefícios e possíveis riscos do estudo e randomizadas em dois grupos: grupo placebo (PP) ou grupo Maca (MM).

As voluntárias receberam 2000mg (4 cápsulas de 500mg) por dia de Maca ou placebo de acordo com o seguinte esquema: duas cápsulas cerca de 30 minutos antes do café da manhã e antes do jantar. Após dois meses de tratamento, as voluntárias do grupo Maca passaram a receber placebo e vice-versa. O estudo teve uma duração total de quatro meses. As mulheres foram requisitadas a responderem um questionário a cada mês e antes do estudo, que avaliava os sintomas decorrentes da menopausa (*Menopausal Index according to Kupperman's*). Antes do tratamento e a cada mês, foram verificados o peso corporal e a pressão arterial. Amostras de sangue foram retiradas, durante o mesmo período, para determinação dos níveis séricos de estrógenos, LH, FSH, progesterona, cortisol, ACTH, TSH, T3 e T4. Além disso, foram determinados, também, os níveis séricos de cálcio, potássio e ferro além do perfil lipídico.

O estudo foi iniciado com 20 mulheres, porém duas desistiram. A primeira voluntária, do grupo placebo, retirou-se do estudo pela não satisfação com o tratamento, tendo optado por outra terapia. A segunda saiu do estudo no primeiro mês por não comparecer a entrevista para aplicação do questionário e por não comparecer para coleta de sangue.

Após o primeiro mês de tratamento os níveis de FSH e estrógenos aumentaram visivelmente no grupo placebo sem significância clínica ($p > 0,05$). A mesma tendência pôde ser verificada no grupo Maca. Após os dois meses de tratamento, os níveis de FSH no grupo placebo retornaram aos iniciais enquanto que no grupo Maca tanto o FSH quanto os estrógenos continuaram aumentados. Após dois meses de tratamento os níveis de FSH foram significativamente maiores ($p < 0,01$) em relação aos níveis basais nos dois grupos. Com relação aos níveis de estrógeno não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Durante o primeiro período de tratamento, um aumento não significativo de progesterona e LH foi observado no grupo Maca ($p > 0,05$), enquanto que no grupo placebo foi observada uma redução não significativa destes hormônios após o primeiro mês de tratamento. Os níveis de progesterona e FSH do grupo placebo retornaram aos níveis basais após o segundo mês de tratamento. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos níveis de LH durante a primeira fase do estudo (período de tratamento antes da mudança do esquema terapêutico) embora um

pequeno aumento, porém não significativo ($p > 0,05$), deste hormônio tenha sido observado após o primeiro e o segundo mês de tratamento quando comparado com os níveis basais e com o grupo placebo. Não houve diferença estatística significativa com relação aos hormônios tireoidianos (TSH, T3 e T4) e adrenais (cortisol e ACTH).

Os resultados da avaliação clínica e bioquímica no grupo Maca evidenciaram uma redução significativa do peso corporal e da pressão arterial ($p < 0,05$) ao passo que houve um aumento ($p < 0,05$) nos níveis de HDL e ferro. A aplicação do questionário (*KMI - Kupperman's Menopausal Index*) após o primeiro mês de tratamento durante a primeira fase do estudo (período de tratamento antes da mudança do esquema terapêutico) revelou que a maioria das voluntárias que receberam tanto Maca quanto placebo tiveram uma redução significativa na sensação de desconforto observada no estágio inicial da menopausa. Após o segundo mês de tratamento as mulheres do grupo Maca tiveram uma redução maior nos escores do questionário KMI do que as mulheres do grupo placebo. Isto indica que as mulheres do grupo placebo experimentaram uma sensação maior de desconforto dos sintomas causados nos estágios iniciais da menopausa. A avaliação individual de sintomas tais como calor, transpiração excessiva e distúrbios de sono, nas mulheres do grupo Maca durante a primeira fase do estudo (período de tratamento antes da mudança do esquema terapêutico), mostrou redução significativa dos mesmos ($p < 0,01$) e também, em menor grau, melhora de sintomas tais como nervosismo, depressão e palpitações.

Após o cruzamento do esquema terapêutico dentro dos grupos, ou seja, grupo Maca passou a tomar placebo (MM-PP) e o grupo placebo passou a tomar Maca (PP-MM), foi observado um aumento significativo nos níveis de FSH e estrógenos no grupo que passou a ingerir as cápsulas de Maca ($p < 0,05$) após o primeiro mês de tratamento permanecendo esses valores nestes níveis durante o segundo mês de tratamento. Após a mudança do grupo Maca para o placebo, houve uma redução gradual e constante nas concentrações de FSH ($p > 0,05$). No final do segundo mês de tratamento, os níveis de FSH foram maiores nas mulheres que passaram a tomar Maca do que naquelas que passaram a tomar placebo ($p > 0,05$). A mudança de tratamento de placebo para Maca resultou em um aumento significativo dos níveis de estrógenos ($p < 0,01$). No grupo Maca que passou a tomar placebo

houve uma redução significativa nos níveis deste hormônio ($p < 0,05$). Após dois meses de tratamento com as cápsulas de Maca, os níveis de estrógenos foi significativamente maior em relação aos valores basais deste grupo bem como em relação ao placebo. Não houve alterações significantes nos níveis de LH ($p > 0,05$).

Após a mudança do esquema terapêutico não houve diferenças significantes nas concentrações de TSH, T3, T4 e cortisol. Entretanto, o nível de ACTH teve uma redução significativa ($p < 0,05$) com a alteração do esquema terapêutico MM-PP, ao passo que a alteração de PP-MM evidenciou um aumento não significativo ($p > 0,05$) na concentração deste hormônio. A mudança de esquema terapêutico não afetou o peso corporal das voluntárias em relação ao peso corporal verificado antes da mudança do esquema, entretanto houve uma tendência de aumento do peso nas voluntárias do grupo MM-PP. Houve uma redução significativa na pressão sistólica e diastólica no grupo MM-PP após mudança de esquema de tratamento ($p < 0,05$) em comparação ao grupo PP-MM. A administração de Maca aumentou significativamente os níveis de HDL ($p < 0,01$). Não foi verificada alteração significativa nos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL ($p > 0,05$). Foi observada uma redução significativa nos sintomas da menopausa ($p < 0,01$) após a aplicação do questionário KMI nas voluntárias que tomaram as cápsulas de Maca.

Quando comparado ao grupo placebo, após dois meses de tratamento com Maca, os níveis séricos de FSH, estrógenos, progesterona e ACTH foram significativamente aumentados. Resultados das entrevistas após dois meses de uso de Maca, a maioria das mulheres (15 de 18 mulheres que concluíram os 4 meses de estudo) evidenciou redução na sensação geral de desconforto, tipicamente observado na fase pós-menopausa precoce.

De acordo com os resultados obtidos com o questionário de Kupperman para avaliação dos sintomas da menopausa, a frequência de calores, o índice de transpiração, o distúrbio do sono, o nervosismo, a depressão e as palpitações foram os parâmetros de maior índice de melhora após o tratamento com a Maca.

Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (Lepidium peruvianum Chacon): (II) Physiological and symptomatic responses of early-postmenopausal women to standardized doses of Maca in Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre Clinical Study. International Journal of Biomedical Science, MEISSNER et al., 2006b.

A pesquisa teve como objetivo determinar o efeito do tratamento da Maca em mulheres na pós-menopausa. Os parâmetros avaliados foram: alterações nos hormônios sexuais, nos lipídios e nos sintomas de desconforto da menopausa avaliado subjetivamente através de testes da menopausa de acordo com Greene e Kupperman.

O delineamento clínico consistiu de um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, com administração de forma intermitente com placebo em 168 voluntárias mulheres (49 a 58 anos) logo quando se instalou o período pós-menopausa, e que visitavam regularmente o ginecologista. As participantes participaram de dois protocolos clínicos, onde o primeiro teve uma duração de 3 meses e o segundo de 4 meses.

Ensaio Clínico I:

Grupo 1: Teve um total de 62 voluntárias; foi realizado um mês de tratamento com placebo, ocorreu um intervalo de um mês e depois mais dois meses de tratamento com Maca.

Grupo 2: Teve um total de 40 voluntárias; foram realizados dois meses de tratamento com Maca, um mês de intervalo e depois mais um mês de tratamento com placebo para estudar o “efeito residual”.

Parâmetros avaliados: hormônios sexuais femininos (estrógeno, progesterona, luteinizante e folicular estimulante); lipídeos séricos (colesterol total, HDL, LDL) e triglicerídeos.

Ensaio Clínico II:

Teve um total de 66 voluntárias onde se objetivou determinar o efeito do placebo administrado de forma intermitente com Maca. Dessa forma, foram realizados seis sequências de tratamentos com 11 voluntários cada:

1ª sequência: um mês de placebo, dois meses de Maca e um mês de placebo

2ª sequência: dois meses de placebo e dois meses de Maca

3ª sequência: dois meses de Maca e dois meses de placebo

4ª sequência: dois meses de Maca, um mês de placebo e um mês de Maca

5ª sequência: três meses de placebo e um mês de Maca

6ª sequência: três meses de Maca e um mês de placebo

Parâmetros avaliados: hormônios sexuais femininos (estrógeno, progesterona, luteinizante e folicular estimulante); lipídeos séricos (colesterol total, HDL, LDL) e triglicerídeos. Foi aplicada a escala de menopausa Greene e Kupperman.

Resultados do Ensaio Clínico I

O FSH diminuiu e o estrógeno aumentou no grupo 1. O HDL aumentou grupo 2.

Resultados do Ensaio Clínico II

O FSH diminuiu na sequência 1. O LH diminuiu e o estrógeno aumentou na sequência 2. Em relação aos escores de Greene e Kupperman aplicados todos tiveram uma redução na contagem total, porém na escala de Greene o que mais se evidenciou foi uma redução nos sintomas de nervosismo, estado de alerta excessivo e fogachos; Na escala de Kupperman as maiores reduções se demonstraram nos fogachos, transpiração, insônia e nervosismo.

Foi concluído que dois meses de administração de Maca em mulheres com pós-menopausa precoce resultou em significativa redução de FSH, com um aumento simultâneo no estrógeno e HDL. Deve ser ressaltado a redução nos sintomas da menopausa: diminuição da transpiração, insônia, nervosismo, cansaço, stress, melhora do humor, depressão e dores de cabeça. Para a Maca exibir seu balanço hormonal significativo e efeito terapêutico, foi essencial para as mulheres usá-lo continuamente durante dois meses consecutivos.

Hormone-balancing effect of pre-gelatinized organic Maca (*Lepidium peruvianum Chacon*): (III) clinical responses of early-postmenopausal women to Maca in double blind, randomized, placebo-controlled, crossover configuration, outpatient study. International Journal of Biomedical Science, MEISSNER et al., 2006.

Este é a segunda pesquisa de forma conclusiva do estudo clínico do efeito da Maca orgânica, pré-gelatinizada (Maca-GO) em mulheres na pós-menopausa precoce. Trinta e quatro mulheres caucasianas participaram voluntariamente.

O estudo foi randomizado, duplo cego, cruzado, com duração de 4 meses. Coletas de sangue pré-tratamento foram realizadas para determinação dos níveis séricos de estrógeno ($E2 < 40 \text{pg/mL}$) e hormônio folículo estimulante ($FSH > 30 \text{IU/mL}$).

As voluntárias foram alocadas de forma randomizada no grupo placebo (P) e grupo tratamento Maca-GO (M), com 11 participantes cada. Duas cápsulas de 500mg contendo Maca-GO ou placebo foram administradas 2 vezes ao dia (2000 mg/dia).

Os seguintes parâmetros foram avaliados: índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial, dosagens de hormônios gonadal, pituitário, adrenal e tireoidiano; e minerais. Marcadores ósseos foram determinados após os 4 meses de tratamento, em doze participantes. Foram utilizadas as escalas de *Greene's Score* (GMS) e o *Kupperman's Index* (KMI). Esses instrumentos encontram-se validados, sendo utilizados na pesquisa e na prática clínica para monitorização de efeitos dos diversos tratamentos instituídos no climatério (GREENE et al., 2007).

Após dois meses de tratamento, a Maca-GO estimulou ($p < 0,05$) a produção de estrógeno e suprimiu ($p < 0,05$) o FSH, a produção de hormônio tireoidiano (T3), de hormônios adrenocorticotróficos, cortisol e IMC. Aumentou significativamente ($p < 0,05$) o LDL, o ferro sérico e reduziu os sintomas da menopausa ($p < 0,001$). A Maca-GO aumentou consideravelmente os marcadores de densidade óssea.

Os resultados desta pesquisa sugerem que a Maca-GO administrada em mulheres na pós-menopausa precoce: (1) atuou positivamente no processo hormonal ao longo do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano; (2) no balanço dos níveis hormonais e (3) nos sintomas de desconforto da menopausa (sensação de calor, fogachos, suor noturno). Desta forma, (4) exibiu uma função característica dos adaptógenos, o que poderia vir a ser uma opção terapêutica reduzindo a dependência de terapia de reposição hormonal (TRH).

A Double-Blind, Randomized, Pilot Dose-Finding Study of Maca Root (L. Meyenii) for the Management of SSRI-Induced Sexual Dysfunction. CNS Neuroscience & Therapeutics, DORDING et al., 2008.

O estudo teve como objetivo determinar se a Maca é eficaz na disfunção sexual induzida por inibidor da recaptção seletiva de serotonina (SSRI). Para tanto foi delineado um estudo duplo cego, randomizado, paralelo, controlado por placebo, onde foram comparadas duas doses de Maca administradas durante 12 semanas: uma dose baixa (1500 mg/dia) e uma alta (3000 mg/dia) em 20 pacientes com depressão acompanhados ambulatorialmente (média de idade: 36 ± 13 anos; 17 mulheres) e que apresentavam disfunção sexual induzida por SSRI (uso de venlafaxina ou um antidepressivo tricíclico para depressão, pelo menos durante 8 semanas). Foi aplicado um instrumento validado – *The Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) e o *Massachusetts General Hospital Sexual Function Questionnaire* (MGH-SFQ) para mensurar a disfunção sexual. Dez participantes completaram o estudo; porém 16 sujeitos da pesquisa (nove pacientes sob o regime de 3000 mg/dia de Maca; e sete pacientes com 1500 mg/dia) eram elegíveis para análise de intenção de tratar (ITT). Os pacientes ITT no regime de 3000 mg/dia de Maca tiveram uma melhora significativa nos escores da ASEX (de $22,8 \pm 3,8$ para $16,9 \pm 6,2$; $z = -2,20$; $p = 0,028$) e nos escores do MGH-SFQ (de $24,1 \pm 1,9$ para $17,0 \pm 5,7$; $z = -2,39$; $p = 0,017$). Entretanto, os sujeitos ITT sob 1500 mg/dia não apresentaram melhora. A Figura 8 mostra a alteração nos escores da “The Arizona Sexual Experience Scale” (ASEX) e no Massachusetts General Hospital Sexual Function Questionnaire (MGH-SFQ) após 12 semanas de tratamento com Maca. A coluna verde corresponde ao pré-tratamento (baseline) e a coluna azul o pós-tratamento (final). As alterações de escore são significantes (*) = $p < 0,05$.

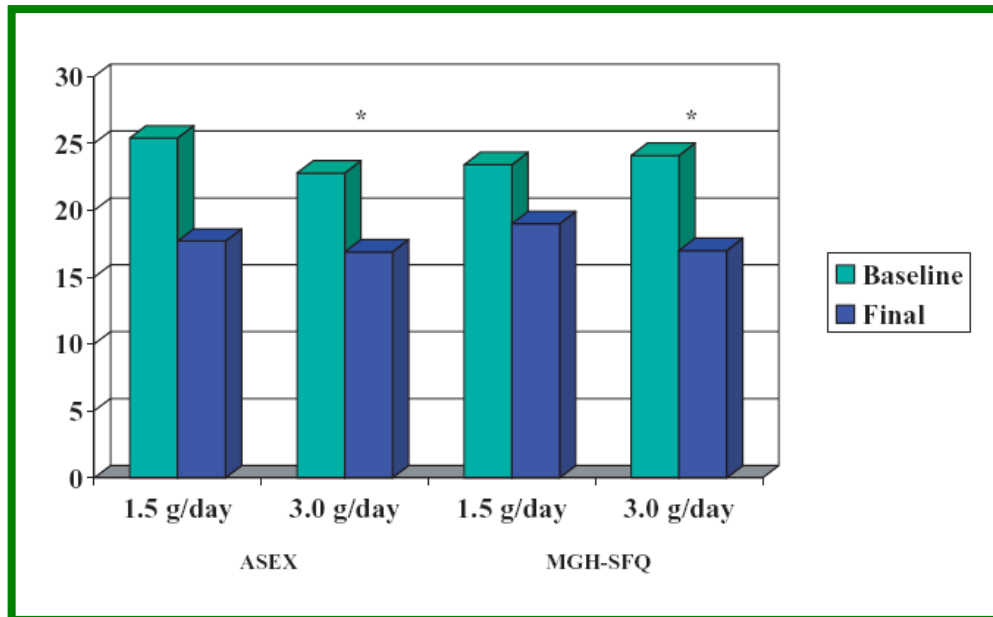


Figura 8 - Alteração nos escores da “The Arizona Sexual Experience Scale” (ASEX) e no Massachusetts General Hospital Sexual Function Questionnaire (MGH-SFQ) após 12 semanas de tratamento com Maca (DORDING, *et al.*, 2008).

A libido melhorou significativamente ($p < 0,05$) para os pacientes ITT e para os 10 que concluíram integralmente o estudo baseados na ASEX item #1. Maca foi bem tolerada pelos participantes da pesquisa no esquema de administração adotado.

Trata-se de um ensaio clínico que demonstrou que a Maca pode aliviar a disfunção sexual induzida por SSRI, e que este efeito pode ser dose dependente. A Maca também demonstrou um efeito benéfico na libido.

*The use of *Lepidium meyenii* (Maca) on hormone profile and symptoms in postmenopausal women. International Journal of Gynecology & Obstetrics of The XIX World Congress of Gynecology and Obstetrics, STOJANOVSKA; BROOKS & ASHTON, 2009.*

Esta publicação considera a questão de que a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é a mais eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa, embora muitas mulheres não a utilizem ou interrompam o tratamento devido os riscos dos efeitos colaterais. Nesses casos, muitas mulheres fazem a opção de utilizar terapias

alternativas e complementares, como uso de fitoterápicos de uso tradicional. O estudo teve então como objetivo avaliar a atividade da Maca e seu efeito no perfil hormonal estrogênico e androgênico e os sintomas psicológicos em mulheres na pós-menopausa.

Trata-se de um estudo duplo cego, randomizado, cruzado e controlado por placebo. As catorze mulheres completaram o estudo, receberam 3500 mg de Maca durante 6 semanas e placebo por seis semanas (de forma cruzada). O período total do tratamento foi de 12 semanas. No pré-tratamento (basal), na 6ª semana e na 12ª semana foram determinados as concentrações sanguíneas de Estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio sexual ligado a globulina (SHBG). No mesmo período, as mulheres completaram o questionário *Greene Climacteric Scale* (GCS) para avaliar o efeito do tratamento sobre os sintomas da menopausa (GREENE, 2008). Além disso, foi realizado um ensaio *in vitro* onde foi verificada a atividade estrogênica e androgênica de extratos de Maca.

Os resultados evidenciaram que não havia diferenças significativas nas concentrações séricas de estradiol, FSH, LH e SHBG entre os valores basais do período com tratamento com Maca e do período com tratamento com placebo ($p > 0,05$). A análise estatística da GCS mostrou uma redução significativa dos escores nas áreas dos sintomas psicológicos, incluindo as subáreas para a ansiedade e depressão e a subárea de disfunção sexual, para o período de tratamento com a Maca ($p < 0,05$) quando comparado ao placebo, como também quando comparado aos valores basais. Esses achados não foram correlacionados com a atividade estrogênica e androgênica presente na Maca, verificada pelo ensaio *in vitro*.

A Maca reduz os sintomas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, além de diminuir as medidas de disfunção sexual em mulheres na pós-menopausa independente da atividade estrogênica e androgênica.

A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. Journal of Ethnopharmacology, STONE et al., 2009.

Esta pesquisa teve o objetivo de investigar o efeito da suplementação de maca durante 14 dias sobre a resistência (40 km de bicicleta equipada com ergômetro eletrônico) e desejo sexual de ciclistas do sexo masculino. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Northumbria University (Newcastle upon Tyne, Inglaterra-Grã-Bretanha).

A amostra consistiu de 8 ciclistas do sexo masculino com média de altura e peso corporal de 30 ± 7 anos, $1,77 \pm 0,06$ m, $70,2 \pm 4,2$ kg respectivamente. O Estudo foi do tipo randomizado, cruzado e controlado por placebo. A administração de Maca ou Placebo ocorreu durante duas semanas. Cada período de administração foi separado por 1 semana de *washout*. Maca foi administrada na dose de 2000mg/dia (5 cápsulas contendo 400mg cada). Antes de cada período de suplementação os participantes responderam um questionário sobre desejo sexual (*Sexual Desire Inventory – SDI*) que avaliou dois aspectos do desejo sexual, com um parceiro(a) e desejo sexual solitário.

Em geral o desejo sexual aumentou significativamente do período pré para o período pós-suplementação ($58,13 \pm 16$ - $63,63 \pm 18,42$, $p = 0,01$). Os escores para o desejo sexual com um parceiro(a) aumentaram do período pré para o período pós-suplementação ($p=0,02$). Não houve mudança para o desejo sexual: com um parceiro ($p = 0,10$). Não houve alteração do desejo sexual (total, com parceira(o) ou solitária) do pré para o período pós-suplementação no grupo placebo (total: $57,38 \pm 15,91$ - $57,25 \pm 17,77$; $p = 0,90$; parceiro: $p = 0,68$; solitária: $p = 0,76$). Não houve diferença no desejo sexual total entre os grupos ($p = 0,66$). O desejo sexual total no período pós-suplementação foi maior no grupo Maca do que no placebo ($p = 0,03$).

A suplementação com Maca durante 14 dias aumentou o desejo sexual, além de melhorar significativamente o tempo dos atletas ciclistas para completar o teste de 40 km.

Subjective effects of Lepidium meyenii (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomized, double-blind clinical Trial. Andrologia, ZENICO et al., 2009.

O objetivo desta pesquisa foi de avaliar o efeito do extrato seco de MACA em pacientes com disfunção erétil leve. Todos os pacientes deram o consentimento para participar neste estudo, que foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

O delineamento experimental consistiu de um estudo duplo cego, randomizado, controlado por placebo. A amostra consistiu de 50 adultos jovens, com média de idade de 36 ± 5 anos portadores de disfunção erétil leve não relacionada com doença psiquiátrica, endocrinológica, cardíaca ou consumo de drogas; condições conhecidas na literatura que podem alterar a performance sexual. A disfunção erétil foi definida utilizando o Índice Internacional de Disfunção Erétil (IIEF-5), de acordo com Rosen *et al.* (1997) e adotado por Lombardi *et al.*, em 2009, no estudo *Efficacy and Safety of Medium and Long-Term Tadalafil Use in Spinal Cord Patients with Erectile Dysfunction*.

Os pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos e receberam por um período de 12 semanas, 2 vezes ao dia, 1200mg de extrato seco pulverizado de Maca na forma de comprimidos (Grupo Maca) ou a mesma posologia para os comprimidos de placebo (Grupo Placebo). O efeito da Maca na disfunção erétil foi avaliado antes e após as 12 semanas de tratamento usando o IIEF-5 e um perfil de satisfação (SAT-P teste) e comparando os níveis basais de hormônio com aqueles dosados após o tratamento.

Os níveis basais foram semelhantes nos dois testes (IIEF-5 e SAT-P). Após 12 semanas de tratamento, tanto os pacientes do Grupo Maca quanto do Grupo Placebo apresentaram aumento nos escores do IIEF 5 ($p < 0,05$). Entretanto, os pacientes que tomaram Maca apresentaram um aumento mais significativo ($1,6 \pm 1,1$) do que aqueles que receberam placebo ($0,5 \pm 0,6$), com nível de significância de $p < 0,001$.

A aplicação do questionário sobre o perfil de satisfação (SAT-P) mostrou que os pacientes que tomaram Maca apresentaram uma melhora significativa ($+9 \pm$

6) comparados com aqueles que receberam placebo ($+6 \pm 5$), com nível de significância de $p < 0,05$). Nenhuma alteração significativa foi observada na dosagem dos hormônios FSH, LH, prolactina e testosterona ao final do tratamento.

Deve ser ressaltado que a administração de Maca (1200 mg/dia durante 12 semanas) mostrou-se segura, sem ocorrência de eventos adversos em ambos os grupos. Pode-se concluir que a Maca é segura na dose utilizada.

Foi descrito que a Maca tem uma suposta ação no sistema nervoso central (RUBIO *et al.*, 2007; RUBIO *et al.*, 2008) e a sensação de bem-estar é fortemente relacionada ao desempenho sexual (WYLIE, 2008). É difícil determinar se a Maca exerce sua ação primariamente na função erétil ou centralmente, no sistema nervoso central.

Os resultados deste estudo sugerem um pequeno, porém significativo, efeito da suplementação da Maca na percepção subjetiva de bem estar geral e sexual em homens adultos jovens com disfunção erétil leve.

*Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. Menopause, BROOKS et al., 2008.*

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar a atividade estrogênica e androgênica da *Lepidium meyenii* (Maca) e seus efeitos sobre o perfil hormonal e sintomas em mulheres pós-menopausadas. O delineamento experimental consistiu de um estudo duplo cego, randomizado, cruzado e controlado por placebo com a participação de dezesseis mulheres pós-menopausadas. As participantes foram alocadas, aleatoriamente, no grupo Maca ou no grupo placebo. Cada voluntária recebeu 3,5g (na forma de pó acondicionado em sachês) de Maca ou placebo por seis semanas. Após este período as voluntárias do grupo placebo alternaram o tratamento para o grupo Maca e vice-versa, seguindo o protocolo cruzado. O estudo teve uma duração total de 12 semanas. As voluntárias foram orientadas a consumirem o pó no café da manhã, na sopa ou como *Milk Shake*. Como as mulheres geralmente relatam que a Maca é benéfica no alívio dos sintomas da

menopausa, um questionário validado (*Greene Climacteric Scale - GCS*) foi aplicado para verificar o efeito do tratamento sobre esses sintomas (GREENE, 2008).

Amostras de sangue foram retiradas de acesso venoso periférico antes do início do estudo, na 6^a e 12^a semanas para quantificação de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol e SHBG (*Sex hormone-binding globulin*: glicoproteína que se liga aos hormônios sexuais, especificamente a testosterona e o estradiol). Neste mesmo período as mulheres também responderam ao questionário para verificar se houve alguma alteração na severidade dos sintomas da menopausa. As atividades androgênicas e estrogênicas dos extratos aquoso e metanólico de Maca foram também avaliadas através de testes *in vitro*.

Os resultados dos testes *in vitro* evidenciaram que não houve atividade androgênica e estrogênica fisiologicamente significativa dos extratos aquoso e metanólico de Maca. As voluntárias apresentaram média de idade de $53,5 \pm 10,8$ anos e IMC de $27,1 \pm 1,8$ kg/m² indicando sobrepeso, porém, o peso corporal e o IMC não diferiram estatisticamente durante o estudo. Em relação à dosagem de estradiol, LH, FSH e SHBG, não houve alterações estatisticamente significantes dos níveis hormonais ($p > 0,05$).

Os resultados da aplicação do questionário GCS evidenciaram que o tratamento com a Maca reduziu de forma significativa os sintomas físicos e psicológicos associados à menopausa: 30% de redução em relação aos valores basais ($p < 0,05$) e 27% de redução quando comparado com o placebo ($p < 0,05$). Com relação à ansiedade, as voluntárias tratadas com a Maca apresentaram redução de 30,8% deste sintoma em relação aos valores basais ($p < 0,05$) e uma redução de 27,3% quando comparado aos resultados do placebo ($p < 0,05$). No que diz respeito aos sintomas de depressão, estes foram reduzidos em 28,9% nas mulheres tratadas com Maca ($p < 0,05$) quando comparados com os dados basais, e 26,8% quando comparado com o placebo ($p < 0,05$). Uma diminuição significativa (22,9%, $p < 0,05$) também foi observada na redução de disfunções sexuais das voluntárias após o tratamento com a Maca quando comparadas aos valores basais. A mesma redução significativa ocorreu quando os valores do grupo Maca foram comparados aos valores do grupo placebo (34,6%, $p < 0,05$).

Não foi evidenciada melhora nas questões somática e vasomotoras das voluntárias. O estudo revelou que a Maca não exerce efeito estrogênico em mulheres na pós-menopausa, como indicado pela falta de mudança nos níveis plasmáticos de estradiol, FSH, LH e SHBG. No entanto, a Maca mostrou-se eficaz na redução de sintomas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, juntamente com a disfunção sexual associada à menopausa.

Os resultados situam-se entre os mais importantes encontrados com a utilização de *Lepidium meyenii* Walp. (Maca) encontrados na literatura.

a) O estudo revelou que a Maca não exerce efeito estrogênico em mulheres na pós-menopausa, como indicado pela falta de mudança nos níveis plasmáticos de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol e SHBG;

b) Não foi evidenciada melhora nas questões somática e vasomotoras das voluntárias;

c) Maca mostrou-se eficaz na redução de sintomas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, juntamente com a disfunção sexual associada à menopausa:

- Redução significativa dos sintomas físicos e psicológicos associados à menopausa: 30% de redução em relação aos valores basais ($p < 0,05$); e 27% de redução quando comparado com o placebo ($p < 0,05$).

- Redução significativa da ansiedade: 30,8% de redução nas mulheres tratadas em relação aos valores basais ($p < 0,05$) e de 27,3% quando comparado ao placebo ($p < 0,05$).

- Redução dos sintomas de depressão: 28,9% de redução nas mulheres tratadas ($p < 0,05$) em relação aos valores basais, e 26,8% quando comparado ao placebo ($p < 0,05$).

- Diminuição significativa (22,9%, $p < 0,05$) nos problemas sexuais após o tratamento com a MACA quando comparadas aos valores basais. A mesma redução significativa ocorreu quando comparado ao grupo placebo (34,6%, $p < 0,05$).

4.3.1 Ensaio Clínicos: Outras Publicações Pertinentes

Autor	Título	Ano
NUMICO RESEARCH.	Use of a Peruvian Maca extract to Improve Erectile Dysfunction and Libido: a Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Crossover Trial.	2002
LAMM, S.	A preliminary study of the effects of Macaforce™ on energy levels in untrained adults.	2003
MEISSNER <i>et. al.</i>	Use of Gelatinized Maca (<i>Lepidium peruvianum</i>) in Early Postmenopausal Women—a Pilot Study.	2005
VALERIO & GONZALES	Toxicological aspects of the south American herbs cat's claw (<i>Uncaria tomentosa</i>) and Maca (<i>Lepidium meyenii</i>): a critical synopsis.	2005
RONCEROS <i>et. al.</i>	Efficacy of Fresh Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) in the Sportsmen Increment in Physical Performance at High Altitude.	2005
WANG <i>et. al.</i>	Maca: An Andean Crop with Multi-Pharmacological Functions.	2007
MEHTA <i>et. al.</i>	Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial [ISRCTN25438351].	2007
LAI & FRANCESCHINI	Trattamento fitoterapico della sterilità di coppia idiopática: Studio clinico osservazionale.	2008
VALENTOVÁ <i>et. al.</i>	Maca (<i>Lepidium meyenii</i>) and yacon (<i>Smallanthus sonchifolius</i>) in combination with silymarin as food supplements: In vivo safety assessment..	2008

Quadro 6 - Outras Publicações relacionadas com a Eficácia Clínica da Maca.

4.3.2 Ensaios Clínicos em Andamento

Os ensaios clínicos abaixo relacionados encontram-se registrados no *The National Institutes of Health (NIH)*, setor do *U.S. Department of Health and Human Services*, equivalente ao Ministério da Saúde do Brasil. O *National Institutes of Health* é uma Agência Federal que conduz e apóia a pesquisa médica para melhorar a saúde humana e salvar vidas. É composto de 27 Institutos e Centros de Pesquisas que apoiam cientificamente e financeiramente a pesquisa nos Estados Unidos da América e no mundo. Os cientistas do NIH atuam investigando as causas das doenças, como fazer sua prevenção, o tratamento e até a cura das doenças comuns e das doenças raras (NHI-USA, 2010).

CLINICAL TRIAL I: Study of Maca Root to Treat Sexual Dysfunction Associated With the Treatment Regimen for Bipolar Disorder in Females. Study ID Numbers: 2007-P-001471. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00575328. Health Authority: United States: *Food and Drug Administration*. Responsible Party: Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital. Study First Received: December 14, 2007.

CLINICAL TRIAL II: Study of Maca Root for the Treatment of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction in Females (MGH). Study ID Numbers: 2007P001090, NIH 1R21AT004385-01, FDA R21 AT004385-01. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00568126. Health Authority: United States: *Food and Drug Administration*. Responsible Party: Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital. Study First Received: December 3, 2007.

CLINICAL TRIAL III: Safety and Effectiveness Study of Maca Root to Treat Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction. Study ID Numbers: 2004-P-001269. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00181961. Health Authority: United States: *Food and Drug Administration*. Responsible Party: Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital. Study First Received: December 13, 2005.

5 DISCUSSÃO

Lepidium meyenii Walp. (Maca) é uma planta utilizada na medicina tradicional em diversas condições patológicas e disfunções orgânicas. Alguns estudos sugerem que metabólitos secundários encontrados em extratos desta planta são responsáveis por seus efeitos fisiológicos (OSHIMA *et al.*, 2003; VALENTOVÁ & ULRICHOVÁ, 2003).

Nos anos 60, surgiram as primeiras investigações científicas sobre o efeito desta espécie na área da fertilidade. Em 1981, Johns estudou a relação entre as propriedades químicas da Maca e seus efeitos sobre a reprodução. A partir dos anos 90, estes estudos foram reforçados pelos Ensaio Toxicológicos, Pré-clínicos e Clínicos. Não há dados disponíveis de farmacocinética e/ou farmacodinâmica desta planta.

A partir da análise de uma lista de referências de 232 publicações relevantes e artigos de revisão, foram identificados 183 artigos de interesse para este estudo. Após a análise dos conteúdos dos artigos, buscou-se estabelecer uma consonância entre os mesmos e a literatura, onde foram destacados os aspectos relevantes da Maca. Para facilitar a análise, estes estudos foram divididos em fitoquímicos, pré-clínicos e clínicos.

5.1 Estudos Fitoquímicos

Nas últimas décadas, vários estudos fitoquímicos da Maca foram realizados e com o advento de novas técnicas e desenvolvimento de procedimentos analíticos mais precisos, tornou-se possível a identificação e isolamento dos constituintes da mesma.

Em 2002, Ganzera e colaboradores desenvolveram métodos pioneiros com HPLC que permitiram a determinação dos principais marcadores da *Lepidium meyenii*, as macamidas e os macaenos.

Ainda em 2002, Tellez e colaboradores realizaram a primeira pesquisa sobre a composição do óleo essencial de Maca, onde foram identificados 53 compostos, sendo o composto majoritário fenilacetoneitrila (86%).

Clément *et al.* (2010) realizaram um estudo onde identificaram os principais metabólitos secundários da Maca, as macamidas e macaenos, evidenciando serem estruturalmente idênticas àquelas encontradas por Ganzera e colaboradores (2002).

5.2 Ensaio Pré-clínicos

Os estudos toxicológicos realizados com a *Lepidium meyenii* evidenciaram sua baixa toxicidade por via oral em animais e baixa toxicidade celular *in vitro* (BELTRAN, 1997; ZHENG, 2000; VALERIO & GONZALES, 2005; RUIZ-LUNA, 2005; ZHANG, 2006; GASCO, 2007).

Diversos estudos pré-clínicos têm sido realizados para avaliar ações terapêuticas associadas ao uso da Maca.

Em estudos que avaliaram a ação antioxidante da *Lepidium meyenii* em animais, os resultados confirmaram esse efeito, mostrando que a Maca apresenta capacidade de eliminar radicais livres e proteger as células contra o estresse oxidativo (SANDOVAL *et al.*, 2002; SIFUENTES *et al.*, 2008; ORÉ-SIFUENTES *et al.*, 2009).

Sifuentes e colaboradores (2008), no mesmo estudo que avaliou a capacidade antioxidativa da Maca, também verificaram sua ação hipolipemiante.

As ações da *Lepidium meyenii* relacionadas ao aumento da fertilidade de ratos vêm sendo estudadas desde 1961, atribuindo ao isotiocianato este efeito (JOHNS, 1981; CHACÓN DE POPOVICI, 1990).

Um ensaio pré-clínico utilizando teores variados de macaenos e macamidas demonstrou uma relação dependente da dose e estatisticamente

significante no desempenho sexual de ratos, sugerindo uma atividade afrodisíaca da Maca em animais (ZHENG *et al.*, 2000).

Em estudos posteriores, os resultados confirmam que a Maca aumenta o desempenho sexual de ratos (CICERO; BANDIERI & ARLETTI, 2001; CICERO *et al.*, 2002). Entretanto, um estudo realizado por Lentz (2007) não evidenciou alterações no desempenho sexual de ratos. Como ainda não há elucidação sobre o mecanismo de ação da *Lepidium meyenii*, observam-se os conflitos nos resultados desses estudos pré-clínicos, levando-nos a questionar os achados desses estudos.

Outra atividade estudada da *Lepidium meyenii* foi sua ação espermatogênica em ratos machos, sendo verificada em estudos realizados por Gonzales e colaboradores (2001, 2006).

Algumas pesquisas foram realizadas com o intuito de determinar o efeito da Maca na hiperplasia benigna da próstata (HBP). Os glucosinolatos estão presentes em diversos vegetais pertencentes à família Brassicaceae, inclusive na *Lepidium meyenii*, que possui altos teores deste elemento. Os metabólitos dos Glucosinolatos são reconhecidos pela forte ação anti-proliferativa e proapoptótica, sendo este o possível mecanismo de ação da Maca na HBP em modelo experimental (GASCO *et al.*, 2007; GONZALES *et al.*, 2007, 2008).

5.3 Ensaio Clínicos

5.3.1 Efeitos da Maca no Sexo Masculino

González realizou um ensaio clínico de doze semanas, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e obteve resultado estatisticamente significativo para a melhora do desejo sexual em homens (2002).

Posteriormente, o mesmo autor demonstrou em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que o extrato seco de *Lepidium meyenii* exercia sua função sem alterar significativamente os níveis dos hormônios

sexuais (LH, FSH, Prolactina, 17 alfa-hidroxiprogesterona, Testosterona e 17 beta-estradiol) (GONZALES, 2003).

Córdova ratifica os resultados sobre o desejo sexual em homens saudáveis (2001).

Padma realizou um Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, utilizando o extrato padronizado do *Lepidium meyenii* e obteve resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) para o aumento do desejo sexual/libido e o número de tentativas de prática sexual (2002).

Zenico investigando homens com disfunção erétil de intensidade leve a moderada, utilizando Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, obteve resultados pequenos, mas estatisticamente significativos na sensação de bem estar e na performance sexual de homens adultos jovens (2009).

Dording realizou Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e demonstra melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da disfunção sexual induzida por Inibidores da Recaptação de Serotonina (SSRI), em pacientes depressivos (2008).

Stone realizou investigação piloto com atletas, num Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego. Demonstra uma auto-avaliação positiva para o desejo sexual, conferindo resultados estatisticamente significativos ($p < 0,03$) (2009).

Gonzales avaliando o efeito do *Lepidium meyenii* na espermatogênese humana conduziu Ensaio Clínico não randomizado e constatou melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$) do volume seminal, da contagem e motilidade (análise qualitativa) dos espermatozóides e do número de espermatozóides com motilidade (análise quantitativa) (2001).

5.3.2 Efeitos da Maca no Sexo Feminino

Meissner e colaboradores (2006) realizaram um Ensaio Clínico com 20 mulheres, com duração de quatro meses, duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo para avaliar o efeito da Maca na resposta fisiológica quantitativa e alívio dos sintomas em mulheres menopausadas e perimenopausadas. Foi observado um aumento estatisticamente significativo dos níveis séricos de FSH, estrógeno, progesterona e ACTH. Os resultados do questionário de Kupperman (*Kupperman's Index - KMI*) para avaliação dos sintomas da menopausa mostraram redução dos sintomas de desconforto da menopausa.

O mesmo autor demonstrou em Ensaio Clínico com 168 mulheres, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, com duração de quatro meses, que após dois meses de tratamento, a Maca promoveu um balanço hormonal com aumento de estrógeno e diminuição de FSH. Utilizando as escalas de *Greene's Score (GMS)* e *Kupperman's Index (KMI)*, foi também verificada uma redução dos sintomas de desconforto da menopausa (MEISSNER, 2006b). Os mesmos achados foram obtidos em um segundo estudo com 34 mulheres, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, com duração de quatro meses, realizada pelos mesmos autores ainda no mesmo ano (MEISSNER, 2006c).

Brooks e colaboradores (2008) realizaram um Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo no qual os resultados situam-se entre os mais importantes encontrados com a utilização de *Lepidium meyenii* Walp. (Maca) encontrados na literatura. Contradizendo os resultados dos estudos de Meissner (2006b, 2006c) em relação ao balanço hormonal com uso da Maca, esse estudo revelou que a Maca não exerce efeito estrogênico em mulheres na pós-menopausa, como indicado pela falta de mudança nos níveis plasmáticos de FSH, LH, estradiol e SHBG. Confirmando os achados de Meissner, foi verificado que a Maca mostrou-se eficaz na redução de sintomas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, juntamente com a disfunção sexual associada à menopausa.

Posteriormente, Stojanovska, Brooks e Ashton (2009) realizaram um estudo com 14 mulheres, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, com duração de 12 semanas, que ratifica os resultados de Brooks (2008) e colaboradores. Evidenciou-se que não havia diferenças significativas nas concentrações séricas de estradiol, FSH, LH e SHBG entre os valores basais do período com tratamento com Maca e do período com tratamento com placebo ($p > 0,05$). A análise estatística da GCS confirmou os achados de Meissner (2006) e Brooks (2008), mostrando uma redução significativa dos escores nas áreas dos sintomas psicológicos, incluindo as subáreas para a ansiedade e depressão, e a subárea de disfunção sexual, para o período de tratamento com a Maca ($p < 0,05$) quando comparado ao placebo, como também quando comparado aos valores basais.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Lepidium meyenii* (Maca) tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional no aumento da vitalidade, no estresse, na promoção da libido, no aumento da fertilidade e da performance sexual em homens e mulheres. Recebeu certificação da FAO (*Food and Agriculture Organization*) das Nações Unidas pelo seu valor nutricional.

Nos anos 60, surgiram as primeiras investigações científicas sobre o efeito do *Lepidium meyenii* na área da fertilidade. A partir dos anos 90, estes estudos foram reforçados pelos Ensaio Toxicológicos, Pré-clínicos e Clínicos. Desde então tem sido motivo de pesquisas antropológicas, etnofarmacológicas, fitoquímicas, nutricionais, ensaios *in vitro* e *in vivo*, estudos com seres humanos e revisões sistemáticas da literatura.

Nas últimas décadas, pesquisas fitoquímicas têm sido realizadas, levando à caracterização, identificação estrutural e isolamento dos constituintes químicos da *Lepidium meyenii*, destacando-se os Macaenos e Macamidas (considerados marcadores químicos).

A DL₅₀ em camundongos foi determinada maior que 15 g/kg, comprovando ausência de toxicidade pelo critério de Willians. Apresenta baixa toxicidade *in vitro* e *in vivo*. Ensaio clínicos com extrato de *Lepidium meyenii* – 1,5 g/dia e 3 g/dia; durante 12 semanas mostrou-se segura; a ocorrência de efeitos colaterais foi similar a do placebo.

A partir do ano 2000, novas investigações pré-clínicas e clínicas demonstraram que a *Lepidium meyenii* exerce seu efeito por meio de um fitocomplexo. Outros compostos com teores elevados no extrato de *Lepidium meyenii* contribuem somatoriamente para seu efeito farmacológico: L-arginina, Histidina, Zinco, Antioxidantes e Betacarbolina.

Efeitos antioxidante e metabólico estão relacionados com a presença de fenóis e flavonóides. Não há alterações nos teores hormonais de LH, FSH,

Testosterona, Estradiol, Prolactina e Hidroxiprogesterona nos efeitos sobre a função reprodutiva e sexual.

No sexo masculino constatou-se que a Maca aumenta o desejo sexual, a produção de espermatozóides e melhora a disfunção erétil de intensidade leve.

No sexo feminino observou-se uma redução dos sintomas de desconforto da menopausa, assim como melhora da disfunção sexual associada ao climatério.

O extrato de *Lepidium meyenii* contém substâncias de reserva e constituintes químicos que justificam suas propriedades nutricionais e medicinais.

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir, após análise da literatura científica, dos dados etnofarmacológicos e dos ensaios pré-clínicos e clínicos realizados, que a *Lepidium meyenii* - MACA - pode ser indicada na melhora do desejo (libido) e desempenho sexual e é segura na dose de 1,5 g/dia a 3 g/dia.

8. REFERÊNCIAS

ADEBIYI, A.; ADEBIYI, P.G.; PRASAD, R.N.V. Pregnancy outcomes following pre- and post-implantation exposure of Sprague–Dawley rats to benzyl isothiocyanate. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 5, p. 715-720, 2004.

ALEXANDRE, R.F.; GARCIA, F.N.; SIMÕES, C.M.O. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. **Acta Farm. Bonaerense** 24 (2): 300-9 (2005).

ALONSO, JORGE. Tratado De Fitofármacos Y Nutracéuticos. ISBN 978-950-9030-46-6. 2ª Ed. Pp. 1150. 2007

ALVAREZ-SALAZAR, E.K. Estudio comparativo de la actividad moduladora del extracto metanólico de cuatro ecotipos de *Lepidium peruvianum* chacón (maca) sobre la respuesta inmune humoral y celular en ratones. **TESE. Facultad de Ciencias Biológicas – E.A.P. de Ciencias Biológicas. Universidade Nacional Mayor de San Marcos - Peru**. 2008.

ALZAMORA, L.; ALVAREZ, E.; TORRES, D.; SOLIS, H.; COLONA, E.; QUISPE, J.; CHANCO, M. Effect of four ecotypes of *Lepidium peruvianum* Chacón on the production of nitric oxide in vitro. **Revista Peruana de Biología – ISSN 1727-9933**, v. 13, n. 3, p. 215-217, 2007.

ALZAMORA, L.; COLONA, E.; ACERO DE MESA, N.; MERA, A.G.; MUÑOZ-MINGARRO, D.; LINARES, F.; DOMINGUEZ, M.T.; ALVAREZ, E. Efecto citotóxico del extracto metanólico de tres ecotipos de *Lepidium peruvianum* Chacón sobre líneas celulares HeLa y HT-29. **Rev. peru biol.** [online]. jul. 2007, vol.13, no.3 [citado 29 Marzo 2010], p.219-222. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172799332007000100012&lng=es&nrm=iso ISSN 1727-9933.

ALZAMORA, L.; GALVÁN, P.; ALVAREZ, E.; TORRES, D.; COLONA, E.; ALIAGA, M.; MARCELO, A. γ -IFN production in human lymphocytes cultures for effect of the

methanolic extracts from four ecotypes of *Lepidium peruvianum*, Chacón (Brassicaceae). **Revista Peruana de Biología (ISSN 1727-9933)**, v. 13, n. 3, p. 207-209, 2007.

ALZAMORA, L.; SOLIS, H.; ROJAS, M.; CALDERÓN, M.; FAJARDO, N.; QUISPE, J.; ALVAREZ, E.; COLONA, E.; TORRES, D. Leishmanicidal activity of methanolic extract from four ecotypes of *Lepidium peruvianum*, Chacón (Brassicaceae). **Revista Peruana de Biología – ISSN 1727-9933**, v. 13, n. 3, p. 211-214, 2007.

Rev. peru. biol. número especial 13(3): 211 - 214 (Julio 2007)

APONTE, J.C.; VAISBERG, A.J.; ROJAS, R.; SAUVAIN, M.; LEWIS, W.L.; LAMAS, G.; SARASARA, C.; GILMAN, R. HAMMOND, G.B. A Multipronged Approach to the Study of Peruvian Ethnomedicinal Plants: A Legacy of the ICBG-Peru Project. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 524-526, 2009.

AUFFENBERG, G.B.; HELFAND, B.T.; McVARY, K.T. Established Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. **Urologic Clinics of North America**, v. 36, n. 4, p. 443-459, 2009.

AYAMBO SAAVEDRA, I.d. (2006). Optimización del proceso de extracción etanólica de *Lepidium peruvianum* Chacón, "maca". **TESE. Facultad de Ciencias Biológicas – E.A.P. de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos - Peru**. 2006.

BALES, G.T; CHRISTIANO, A.P.; KIRSH, E.J.; GERBER, G.S. Phytotherapeutic agents in the treatment of Lower urinary tract symptoms: a demographic Analysis of awareness and use at the university of Chicago. **Urology**, v. 54, n. 1, p. 86-89, 1999.

BALICK, M.J. MACA: From Traditional Food Crop to Energy and Libido Stimulant. **Alternatives Therapies**, v. 8, n. 2, p. 96-98, 2002.

BELTRAN, S.H.; BALDEÓN, M.S.; CARRILLO, F.E.; FUERTES, R.C.; ARROYO, A.J.; SANDOVAL, M.S.; OBREGÓN, V.L. Estudio Botánico y Químico de los Ecotipos Amarillo y Morado de *Lepidium peruvianum* (maca). Evaluación de su

Toxicidad Aguda. **Universidade Nacional Mayor San Marcos** e Instituto de Fitoterapia Americano pp. 9, 1997.

BIANCHI, A. MACA *Lepidium meyenii*. **Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas de La Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica**, v. 2, n. 003, pp. 30-36, 2003.

BOGANI, P.; SIMONINI, F.; IRITI, M.; ROSSONI, M.; FAORO, F.; POLETTI, A.; VISIOLI, F. *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 104, n. 3, p. 415-417, 2006. Disponível em: [www.elsevier.com/locate:jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)

BREKHMANN, I.I.; DARDYMOV, I.V. New Substances of Plant Origin Which Increase Nonspecific Resistance. **Annual Reviews of Pharmacology**, v. 9, p. 419–430, 1969 [Review].

BRINCKMANN, J.; SMITH, E. Maca Culture of the Junín Plateau. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 10, n. 3, 2004, p. 426–430, 2004

BROOKS, N.A.; WILCOX, G.; WALKER, K.Z.; ASHTON, J.F.; COX, M.B.; STOJANOVSKA, L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v.15, n.6, p.1157-1162, 2008.

BUSSMANN, R.W.; SHARON, D. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 2, n. 47, p. 1-18, 2006.

BUSTOS-OBREGON, E.; YUCRA, S.; GONZALES, G.F. *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. **Blackwell Publishing: Asian Journal Andrology**, v.7, n.1, p.71-6, 2005.

CANALES, M.; AGUILAR, J.; PRADA, A.; MARCELO, A.; HUAMÁN, C.; CARBAJAL, L. Nutritional Evaluation of *Lepidium meyenii* (Maca) in Albino Mice and Their Descendants. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 50, n. 2 p. 126-133, 2000.

CÁRDENAS, R.A. **Guia Para el Cultivo, Aprovechamiento y Conservación de La Maca (*Lepidium Meyenii* Walpers)**. Santafé de Bogotá: Convenio Andrés Bello, 1999 (82) 50p. SÉRIE: SECAB, Ciencia y Tecnología (Colombia). ISBN 958-698-005-7.

CÁRDENAS, S.E. Recuperación de productos nativos de los Andes: kiwicha y maca. **Revista de Antropología Facultad de Ciencias Sociales. E.A.P. de Antropología (ISSN: 1811-380X)**, v. 3, n. 3, p. 193-201, 2005.

CASTAÑEDA C.B.; RAMOS, L.L.; IBÁÑEZ, V.L. Evaluation of The Antioxidant Capacity of Seven Peruvian Medicinal Plants. **Revista Horizonte Médico (ISSN: 1727-558X)**, v. 8, n. 1, 2008.

CHACÓN DE POPOVICI, G. LA MACA (*Lepidium peruvianum* Chacón sp. nov.) y Su Habitat. *Revista Peruana de Biología*, v. 3, n. 2, p. 169-272, 1990.

CHACON, R.C. Phytochemical study on *Lepidium meyenii*. **PhD Thesis. Universidade Nacional Mayor de San Marcos – Peru. 1961.**

CHUNG, F.; RUBIO, J.; GONZALES, C.; GASCO, M.; GONZALES, G. F. Dose-Response Effects of *Lepidium meyenii* (Maca) Aqueous Extract on Testicular Function and Weight of Different Organs in Adult Rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 98, p. 143-147, 2005. Disponível em: [www.elsevier.com/locate:jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)

CICERO, A.F.G.; BANDIERI, E.; ARLETTI, R. *Lepidium meyenii* Walp. Improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 75, p. 225-229, 2001. Disponível em: [www.elsevier.com/locate:jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)

CICERO, A.F.G.; PIACENTE, S.; PLAZA, A.; SALA, E.; ARLETTI, R.; PIZZA, Z. Hexanic Maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts. **Andrologia Blackwell Publishing Ltd**, v. 34, p. 177-179, 2002.

CHIANTERA, A. Un valido support nei casi di infertilit  e difficolt  riproduttiva. ATTI e Pubblicazioni: Integratore Nutrizionale Indicato per La Fertilit  Della Donna e Dell'Uomo. **Gyneco Aogoi**, n. 7, 2007.

CLÉMENT, C.; GRADOS, D.D.; AVULA, B.; KHAN, I.A.; MAYER, A.C.; AGUIRRE, D.D.P.; MANRIQUE, I.; KREUZER, M. Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, p. 861–869, 2010.

CLINICAL TRIAL I: Study of Maca Root to Treat Sexual Dysfunction Associated With the Treatment Regimen for Bipolar Disorder in Females. Study ID Numbers: 2007-P-001471. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00575328. Health Authority: United States: **Food and Drug Administration**. Responsible Party: Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital. Study First Received: December 14, 2007

CLINICAL TRIAL II: Study of Maca Root for the Treatment of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction in Females (MGH). Study ID Numbers: 2007P001090, NIH 1R21AT004385-01, FDA R21 AT004385-01. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00568126. Health Authority: United States: **Food and Drug Administration**. Responsible Party: Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital. Study First Received: December 3, 2007

CLINICAL TRIAL III: Safety and Effectiveness Study of Maca Root to Treat Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction. Study ID Numbers: 2004-P-001269. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00181961. Health Authority: United States: **Food and Drug Administration**. Responsible Party: Depression Clinical and Research

Program, Massachusetts General Hospital. Study First Received: December 13, 2005.

COBO, B., "Historia Del Nuevo Mundo". **B.A.E.T. XCI-XCII**, MADRI. 1956; 1963. IN: CHACÓN DE POPOVICI, G. 1990.

CÓRDOVA, A. Efecto del *Lepidium meyenii* (Maca) una planta alto-andina sobre el estado de ánimo y el deseo sexual en varones aparentemente normales. **Reprodução & Climatério**, v. 16, supl. I, p. 96-97, 2001.

COUVREUR, T.L.P.; FRANZKE, A.; AL-SHEHBAZ, I.A.; BAKKER, F.T.; KOCH, M.A.; MUMMENHOFF, K. Molecular Phylogenetics, Temporal Diversification, and Principles of Evolution in the Mustard Family (Brassicaceae). REVIEW. **Published by Oxford University Press: Molecular Biology and Evolution**, v. 27, n. 1, p. 55–71, 2010

COPPOLA, G. A. L'antidoto è la dieta mediterranea, ma ora c'è anche una strana radice che viene dal Perù. **Genova Ano VI**, n. 38, 2009.

CUENTAS, R.; DE LA CRUZ, L.; HERNÁNDEZ, G.; MATEO, I.; CASTAÑEDA, C.; IBÁÑEZ, L.; RAMOS, E. Antioxidant effect of *Lepidium peruvianum* Chacón maca leaves. **Revista Horizonte Médico (ISSN: 1727-558X)**, v. 8, n. 1, p. 45-55, 2008.

CUI, B.; ZHENG, B.L.; ZHENG, Q.Y. Imidazole Alkaloids from *Lepidium meyenii*. **American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy: Journal of Natural Products**, v. 66, p. 1101-1103, 2003.

D'ARRIGO, G. Preliminary Evaluation Effect of *Lepidium meyenii* Walp on the embryonic development of mouse **Revista Peruana de Biología (ISSN 1727-9933)**, v. 11, n. 1, p. 103-106, 2004.

DEDHIA, R.C & McVARY, K.T. Phytotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. **Urology**, v. 179, n. 6, p. 2119-2125, 2008.

DINI, A.; MIGLIUOLO, G.; RASTRELLI, L.; SATURNINOC, P.; SCETTINO, O. Chemical Composition of *Lepidium meyenii*. **Food Chemistry**, v. 49, n.4, p. 347-349, 1994.

DINI, A.; TENORE, G.C.; DINI, A. Glucosinolates from Maca (*Lepidium meyenii*). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 30, p. 1087–1090, 2002. Disponível em: www.elsevier.com/locate/biochemsyseco

DORDING, C.M.; FISHER, L.; PAPAKOSTAS, G.; FARABAUGH, A; SONAWALLA, S.; FAVA, M; MISCHOULON, D. A Double-Blind, Randomized, Pilot Dose-Finding Study of Maca Root (*L. Meyenii*) for the Management of SSRI-Induced Sexual Dysfunction. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v.14, p.182-191, 2008.

DREWES, S.E.; GEORGE, J.; KHAN, F. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity Medical aspects of some steroidal natural products. **Phytochemistry**, v. 62, p. 1019-1025, 2003.

FLORES MEGO, J.A. **Efecto en la tasa de crecimiento de Artemia sp. (Cepa Virrila) sustituyendo parcialmente la dieta algal con diferentes concentraciones de harina de "maca" (*Lepidium meyenii* walp.)**. TESE. Facultad de Ciencias Biologicas – E.A.P. de Ciencias Biologicas. Universidade Nacional Mayor de San Marcos – Peru. 2004.

FRANCESCHINI FILHO, S. **Plantas terapêuticas**. São Paulo: Editora Organizações Andrei, 2004.

GANZERA, M.; JZHAO, J.; MUHAMMAD, I.; KHAN, I.A. Chemical Profiling and Standardization of *Lepidium meyenii* (Maca) by Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography. **Chemical Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 50, n. 7, p. 988-991, 2002.

GASCO, M.; AGUILAR, J.; GONZALES, G.F. Effect of Chronic Treatment with Three Varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on Reproductive Parameters and DNA

Quantification in Adult Male Rats. **Andrologia Blackwell Publishing Ltd**, v. 39 p. 151-158, 2007.

GASCO, M.; VILLEGAS, L.; YUCRA, S.; RUBIO, J.; GONZALES, G.F. Dose-Response Effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on Benign Prostatic Hyperplasia Induced by Testosterone Enanthate. **Phytomedicine.**, v.14 p.460-464, 2007.

GAYOSO, O.; GAYZUETA, I.; CANALES, M.; MARCELO, A.; ROJAS, P.; AGUILAR, J.L. Effects of Maca (*Lepidium meyenii*) as an ergogenic product in normal adults. **Proceedings of the International Conference on Ethnomedicine and Drug Discovery**. 1999.

GONZALES, C.; RUBIO, J.; GASCO, M.; CHUNG, A.; GASCO, M.; VILLEGAS, N. Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function in male rats. **Blackwell Publishing: Asian Journal of Andrology**, v.5, p.349-52, 2003.

GONZALES, C.; RUBIO, J.; GASCO, M.; NIETO, J.; YUCRA, S.; GONZALES, G.F. Effect of Short-Term and Long-Term Treatments with Three Ecotypes of *Lepidium meyenii* (MACA) on Spermatogenesis in Rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, p. 448-454, 2006. Disponible em: www.elsevier.com/locate/jethpharm

GONZALES, D.T. Efecto modulador de la respuesta inmune humoral de extractos de *Lepidium peruvianum* Chacón (Maca) em ratones inmunosuprimidos com ciclofosfamida. **TESE. Facultad de Ciencias Biologicas – E.A.P. de Ciencias Biologicas. Universidade Nacional Mayor de San Marcos – Peru**. 2008.

GONZALES, G.F. GASCO, M.; MALHEIROS-PEREIRA, A.; GONZALES-CASTAÑEDA, C. Antagonistic effect of *Lepidium meyenii* (red maca) on prostatic hyperplasia in adult mice. **Andrologia Blackwell Publishing Ltd**, v. 40, n. 3, p. 179-185, 2008.

GONZALES, G.F.; CÓRDOVA, A.; GONZALES, C.; CHUNG, A.; VEGA, K.; VILLENA, A. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. **Blackwell Publishing: Asian Journal of Andrology**, v. 3, p.301-303, 2001.

GONZALES, G.F.; CÓRDOVA, A.; VEGA, K.; CHUNG, A.; VILLENA, A.; GÓÑEZ, C. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), A Root with Aphrodisiac and Fertility-Enhancing Properties, on Serum Reproductive Hormone Levels in Adult Healthy Men. **Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 1, p.163-168, 2003.

GONZALES, G.F.; CÓRDOVA, A.; VEGA, K.; CHUNG, A.; VILLENA, A.; GÓÑEZ, C.; CASTILLO, S. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on Sexual Desire and its Absent Relationship with Serum Testosterone Levels in Adult Healthy Men. **Andrologia Blackwell Publishing Ltd**, v. 34, p. 367-372, 2002.

GONZALES, G.F.; GASCO, M.; CÓRDOVA, A.; CHUNG, A.; RUBIO, J.; VILLEGAS, L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on Spermatogenesis in Male Rats Acutely Exposed to High Altitude (4340 m). **Journal of Endocrinology**, v. 180, p. 87-95, 2004.

GONZALES, G.F.; GONZALES, C.; GONZALES-CASTAÑEDA, C. *Lepidium meyenii* (Maca): A Plant from the Highlands of Peru – from Tradition to Science. REVIEW. **Forschende Komplementarmedizin**, v. 16, n. 6, p. 373-380, 2006.

GONZALES, G.F.; GONZALES-CASTAÑEDA, C. The Methyltetrahydro-b-Carbolines in Maca (*Lepidium meyenii*). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine (Ecam – Oxford Journal)**, v.6, n. 3, p.315-316, 2009.

GONZALES, G.F.; MIRANDA, S.; NIETO, J.; FERNÁNDEZ, G.; YUCRA, S.; RUBIO, J.; YI, P.; GASCO, M. Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.20, p.1-16, 2005.

GONZALES, G.F.; NIETO, J.; RUBIO, J.; GASCO, M. Effect of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on One Spermatogenic Cycle in Rats. **Andrologia Blackwell Publishing Ltd**, v.38, n.5, p. 166-172, 2006.

GONZALES, G.F.; RUBIO, J.; ; CHUNG, A.; GASCO, M.; VILLEGAS, L. Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function in male rats. **Blackwell Publishing: Asian Journal of Andrology**, v. 1, p.101-104, 2003.

GONZALES, G.F.; RUIZ, A.; GONZALES, C.; VILLEGAS, L.; CORDOVA, A. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) Roots on Spermatogenesis of Male Rats. **Blackwell Publishing: Asian Journal of Andrology**, n. 3, p. 231-233, 2001.

GONZALES, G.F.; VASQUEZ, V.; RODRIGUEZ, D.; NALDONADO, C.; MORMONTOY, J.; PORTELLA, J.; PAJUELO, M.; VILLEGAS, L.; GASCO, M. Effect of Two Different Extracts of Red Maca in Male Rats with Testosterone-Induced Prostatic Hyperplasia. **Blackwell Publishing: Asian Journal of Andrology**, v. 9, n. 2, p. 245-251, 2007.

GONZALES-CASTAÑEDA, C.; GONZALES, G.F. Hypocotyls of *Lepidium meyenii* (maca), a plant of the Peruvian highlands, prevent ultraviolet A-, B-, and C-induced skin damage in rats. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine – Blackwell Munksgaard**, v. 24, p. 24–31, 2008.

GREEN, J.; DENHAM, A.; INGRAM, J.; HAWKEY, S.; GREENWOOD, R. Treatment of menopausal symptoms by qualified herbal practitioners: a prospective, randomized controlled trial. **Family Practice (Published by Oxford University Press; doi:10.1093/fampra/cmm048)**, p. 468-474, 2007

GREENE, JC. Constructing a standard climacteric scale. **Maturitas - The Official Journal of the European Menopause and Andropause Society (EMAS)**, v. 29, n. 1, p. 25-31, 1998. Reprint. *Maturitas* v. 61, n. 1-2, p. 78-84, 2008.

GUTIÉRREZ PARVINA, J.E.; MONTAÑO FUENTES, K. Metodos Analiticos para el Control de Calidad de La Materia Prima y de Los Diversos Productos Procesados de La Maca (*Lepidium meyenii* Walp.). **TESE. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional “San Luis Gonzaga” de ICA-Peru**. 2002.

HUDSON, T. MACA: New Insights on an Ancient Plant. REVIEW. **Integrative Medicine: A Clinician’s Journal**, v. 7, n. 6, p. 54-57, 2009.

INSTITUTO DE NUTRICION DEL PERU Y INCAP. Composición química de los alimentos, consumidos en el Peru. **Ministerio de Salud**. 1981.

INTERIM JOINT EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON COMPLEMENTARY MEDICINES – IJEACCM-03 IN CONFIDENCE. MINISTRY OF HEALTH – NEW ZEALAND GOVERNMENT. Evaluation of a New Class 1 Substance *Lepidium meyenii* Walpers (Dried Tuber). **Permitted Ingredients List Project Office of Complementary Medicines (TGA) and Medsafe.** pp. 43, September, 2006. Disponível em <http://www.medsafe.govt.nz>

JIN, W.; ZHANG, Y.; MEI, S.; XIONG, Y.; YANG, Q.; YU, L. Identification of *Lepidium meyenii* (Walp.) based on spectra and chromatographic characteristics of its principal functional ingredients. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 87, p. 2251-2258, 2007. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/home>

JOHNS, T. The Anu and the Maca. **Journal of Ethnobiology**, v. 1, n. 2, p. 208-212, 1981

JUÁREZ EYZAGUIRRE, J.J. Enriquecimiento en componentes asimilables del polvo seco de maca mediante hidrólisis por enzimas purificadas. **TESE. Facultad de Ciencias Biológicas – E.A.P. de Ciencias Biológicas. Universidade Nacional Mayor de San Marcos – Peru.** pp. 128, 2004.

KALU, D.N. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. **Bone and Mineral**, v. 15, n. 3, p. 175-191, 1991.

LAI, G. R.; FRANCESCHINI, P. Trattamento fitoterapico della sterilità di coppia idiopática: Studio clinico osservazionale. **ATTI della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia.** 2008.

LAMM, S. A preliminary study of the effects of Macaforce™ on energy levels in untrained adults. **Pure World.** 2003.

LANZAFAME, F.M.; LA VIGNERA, S.; VICARI, E.; CALOGERO, A.E. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. **Reproductive BioMedicine Online**, v.19, n.5, p. 638-659, 2009.

LEBEDA, A.; DOLEŽALOVÁ, I.; DZIECHCIARKOVÁ, M.; DOLEŽAL, K.; FRČEK, J. Morphological Variability and Isozyme Polymorphisms in Maca and Yacon. **Czech Journal of Genetics and Plant Breeding (ISSN 1212-1975)**, v. 39, n. 1, p. 1-8, 2003.

LEE, J.-Y.; MUMMENHOFF, K.; BOWMAN, J.L. Allopolyploidizations and evolution of species with reduced floral structures in *Lepidium* L. (Brassicaceae). **PNAS- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, p.16835-16840, 2002.

LEE, K.-J.; DABROWSKI, K. RINCHARD, J.; GOMEZ, C.; GUZ, L.; VILCHEZ, C. Supplementation of maca (*Lepidium meyenii*) tuber meal in diets improves growth rate and survival of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) alevins and juveniles. **Aquaculture Research - Blackwell Publishing Ltd**, v. 35, p. 215-223, 2004.

LEE, K.-J.; DABROWSKI, K.; SANDOVAL, M.; MILLER, M.J.S. Activity-guided fractionation of phytochemicals of maca meal, their antioxidant activities and effects on growth, feed utilization, and survival in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) juveniles. **Aquaculture**, v. 244, n. 1-4, p. 293-301, 2005.

LENTZ, A. GRAVITT, K.; CARSON, C. C.; MARSON, L. Acute and chronic dosing of *Lepidium meyenii* (Maca) on male rat sexual behavior. **International Society – Journal of Sexual Medicine**, v.4, n. 2, p. 332-340, 2007. Disponível em:<http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/jsm/2007/00000004/00000002/art00013>

Lepidium meyenii Walp. com hipocótilos de cores variadas. (Disponível em: www.e-expo.net/materials/010361/0003/1.jpg). Acesso em: 24 mar. 2010.

LI, G.; AMMERMANN, U.; QUIRÓS, C.F. Glucosinolate Contents in Maca (*Lepidium peruvianum* Chacón) Seeds, Sprouts, Mature and Several Derived Commercial Products. **Economic Botany**, v. 55, n. 2, p. 255-262, 2001.

LOMBARDI, G.; MACCHIARELLA, A.; CECCONI, F.; DEL POPOLO, G. Efficacy and Safety of Medium and Long-Term Tadalafil Use in Spinal Cord Patients with Erectile Dysfunction. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 6, n. 2, p. 535-543, 2009.

LÓPEZ-FANDO, A.; GÓMEZ-SERRANILLOS, M.P.; IGLESIAS, I.; LOCK, O.; UPAMAYTA, U.P.; CARRETERO, M.E. *Lepidium peruvianum* Chacon Restores Homeostasis Impaired by Restraint Stress. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 471-474, 2004.

LOWE, F.C. Phytotherapy in the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. **Urology**, v. 58, suppl 6A, p. 71–77, 2001.

MackKAY, D.J. Nutrients and Botanicals for Erectile Dysfunction: Examining the Evidence. **Alternative Medicine Review**, v. 9, n.1, p.04-16, 2004.

MAGÁN, L.; LINARES, B.; AGUILAR, J. L.; PASANAQUI, F. Double-Blind Placebo Controlled Study of the Anti-Stress Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) in Humans. (P-23). **Proceedings of the International Conference on Ethnomedicine and Drug Discovery**. Maryland, 1999.

MAKOTO, O.; YOSHIMICHI, F.; FUMIO, T.; SHINGO, I. Fatty Acid Compositions of Lipids in Cat's Claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*). **Food Preservation Science**, v. 29, n. 1, p. 37-40, 2003.

MANSFELD'S DATABASE HOMEPAGE OF AGRICULTURE AND HORTICULTURAL CROPS. *Lepidium meyenii* Walp. Disponível em: http://mansfeld.ipk-gatersleben.de/pls/htmlldb_pgrc/f?p=185:145:1024079713115308::NO::P3_BOTNAME:lepidium%20meyenii Acesso em 24 de março de 2010.

MARIN, M.; ARROYO, J.; BONILLA, P. Efecto de Fracciones Lipídicas de *Lepidium Meyenii* Walpers (Maca), en el Aparato Reprodutor de Ratones. **Ciência e Investigation – ISSN 1561-0861**, v. 6, n. 1, p. 09-18, 2003

MARIN-BRAVO, M. Histology of Maca, *Lepidium meyenii* Walpers (Brassicaceae). **Revista Per Biologia**, v. 10, n. 1, p. 101-108, 2003. Online ISSN1727-9933.

MARTINEZ CABALLERO, S., CARRICAJO FERNANDEZ, C., PEREZ FERNANDEZ, R. Effect of an integral suspension of *Lepidium latifolium* on prostate hyperplasia in rats. **Fitoterapia**, v. 75, n. 2, p. 187–191, 2004.

McCOLLUM M.M.; VILLINSKI J.R; McPHAIL, K.L.; CRAKER, L.E.; GAFNER, S. Analysis of Macamides in Samples of Maca (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS. **Phytochemical Analysis**, v. 16, n. 6, p. 463-469, 2005. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/112137315/abstract>

MEHTA, K.; GALA, J.; BHASALE, S.; NAIK, S.; MODAK, M.; THAKUR, H.; DEO, N.; MILLER, M.J.S. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial [Trial registration: Current Controlled Trials ISRCTN25438351]. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 7, n. 34, pp. 1-13, 2007, 7:34 doi:10.1186/1472-6882-7-34

MEHTA, K.; GALA, J.; BHASALE, S.; NAIK, S.; MODAK, M.; THAKUR, H.; DEO, N.; MILLER, M.J.S. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial [ISRCTN25438351]. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 7, n. 34, pp. 1-13, 2007.

MEISSNER, H.O.; KAPCZYNSKI, W.; MSCISZ, A.; LUTOMSKI, J. Use of Gelatinized Maca (*Lepidium peruvianum*) in Early Postmenopausal Women—a Pilot Study. **International Journal of Biomedical Science (ISSN: 1555-2810)**, v.1, n. 1, p.33-45, 2005.

MEISSNER, H.O.; KEDZIA, B.; MROZIKIEWICZ, P.M.; MSCISZ, A. Short and Long-Term Physiological Responses of Male and Female Rats to Two Dietary levels of Pre-Gelatinized Maca (*Lepidium Peruvianum* Chacon). **International Journal of Biomedical Science (ISSN: 1555-2810)**, v.2, n. 1, p. 15-29, 2006.

MEISSNER, H.O.; MROZIKIEWICZ, P.M.; BOBKIEWICZ-KOZLOWSKA, T.; MSCISZ, A.; KEDZIA, B.; LOWICKA, A.; REICH-BILINSKA, H.; KAPCZYNSKI, W.; BARCHIA, I. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (I) Biochemical and Pharmacodynamic Study on Maca using Clinical Laboratory Model on Ovariectomized Rats. **International Journal of Biomedical Science**, v.2, n. 3, p. 260-272, 2006.

MEISSNER, H.O.; MSCISZ, A.; REICH-BILINSKA, H.; KAPCZYNSKI, W.; MROZIKIEWICZ, P.; BOBKIEWICZ-KOZLOWSKA, T.; KEDZIA, B.; LOWICKA, A.; BARCHIA, I. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (II) Physiological and Symptomatic Responses of Early-Postmenopausal Women to Standardized Doses of Maca in Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre Clinical Study. **International Journal of Biomedical Science**, v.2, n. 4, p. 360-374, 2006.

MEISSNER, H.O.; MSCISZ, A.; REICH-BILINSKA, H.; MROZIKIEWICZ, P.; BOBKIEWICZ-KOZLOWSKA, T.; KEDZIA, B.; LOWICKA, A.; BARCHIA, I. Hormone-balancing effect of pre-gelatinized organic maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (III) clinical responses of early-postmenopausal women to maca in double blind, randomized, placebo-controlled, crossover configuration, outpatient study. **International Journal of Biomedical Science**, v.2, n. 4, p. 375-394, 2006.

MEISSNER, H.O.; REICH-BILINSKA, H.; MSCISZ, A.; KEDZIA, B. Therapeutic Effects of Pre-Gelatinized Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) Used as a Non-Hormonal Alternative to HRT in Perimenopausal Women – Clinical Pilot Study. **International Journal of Biomedical Science (ISSN: 1555-2810)**, v.2, n. 2, p. 143-159, 2006.

MENALDO, G. Improving pregnancy rates by means of polarized maca based phytoterapy and intratubal insemination. **Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility**. Sept. 2001.

MILADIVS, K.; DADELIEN, R.; TUBELIS, L.; RASLANAS, A. Effects of a maca booster food supplement on spotmen's bodily adaptation to physical loads. **Annals 13th Annual Congress of the European College of Sports Sciences**, 2008.

MILLER, M.J.S.; AHMED, S.; BOBROWSKI, P.; HAQQI, T.M. The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1 β . **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, n. 13, p. 1-10, 2006.

MIURA, T.; HAYASHI, M.; NAITO, Y.; SUZUKI, I. Antihypoglycemic effect of maca in fasted and insulin-induced hypoglycemic mice. **Journal of Traditional Medicines**, v. 16, p. 93-96, 1999.1999.

MONSALVE, C. & CANO, A. Advances in the diversity knowledge of Brassicaceae family in Ancash, Peru. **Revista Peruana de Biología – ISSN 1727-9933**, v. 12, n. 1, p. 107-124, 2005.

MONTEGHIRFO, M.; YARLEQUE-CHOCAS, A. Caracterización bioquímica de las proteínas de las raíces de tres ecotipos de Maca (*Lepidium peruvianum* G. Chacón), procedentes de Junín. **Tesie. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos – Peru**. 2006.

MONTEGHIRFO, M.; YARLEQUE-CHOCAS, A. Caracterización de Las Proteínas Totales de Tres Ecotipos de Maca (*Lepidium peruvianum* G. Chacón), Mediante Electroforesis Unidimensional y Bidimensional. **Anales de La Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos – Peru**, v. 68, n. 4, p. 301-306, 2007.

MUHAMMAD, I.; ZHAO, J.; DUNBAR, D.C.; KHAN, I.A. Constituents of *Lepidium meyenii* 'maca'. **Phytochemistry**, v. 59, p. 105–110, 2002.

MUMMENHOFF, K.; BRÜGGEMANN, h.; BOWMAN, J.L. Systematics Chloroplast DNA phylogeny and biogeography of *Lepidium* (Brassicaceae). **American Journal of Botany**, v. 88, p. 2051-2063, 2001.

MUMMENHOFF, K.; LINDER, P.; FRIESEN, N.; BOWMAN, J.L.; JI-YOUNG LEE; FRANZKE, A. Molecular evidence for bicontinental hybridogenous genomic constitution in *Lepidium sensu stricto* (Brassicaceae) species from Australia and New Zealand. **American Journal of Botany**, v. 91, n. 2, p. 254-261, 2004.

MUMMENHOFF, K.; POLSTER, A.; MUHLHAUSEN, A.; THEIßEN, G. *Lepidium* as a model system for studying the evolution of fruit development in *Brassicaceae*. REVIEW PAPER. **Journal of Experimental Botany**, v. 60, n. 5, p. 1503–1513, 2009.

NHI - THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. USA GOVERNMENT. Disponível em: <http://www.nih.gov>
Acesso em 24 de março de 2010.

NUMICO RESEARCH. Use of a Peruvian Maca extract to Improve Erectile Dysfunction and Libido: a Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Crossover Trial. **Project No.6.036, Numico Research, The Male Clinic, Beverly Hills, California**. pp. 32, 2002.

OCHOA, C. MACA (*Lepidium meyenii* Walp.; Brassicaceae): a nutritious root crop of the Central Andes. **Economy Botanic**, v. 55, n. 3, p. 334-345, 2001.

ORÉ-SIFUENTES, M.R. Efectos hipolipémico y antioxidante de *Lepidium meyenii* Walp en ratas. **TESE. Facultad de Ciencias Biológicas – E.A.P. de Ciencias Biológicas. Universidade Nacional Mayor de San Marcos – Peru**. 2008.

ORÉ-SIFUENTES, M.R.; HUERTA, D.; SANDOVAL, M.; VALDIVIESO. R.; RODRIGO, M.E.; DURAND, J. Actividad antioxidante in vitro de dos extractos de raíces de ecotipo amarillo de *Lepidium meyenii* Walp (maca). **Anales de la Facultad de Medicina (Peru)**, v. 70, supl 1, p. S11, 2009.

ORÉ-SIFUENTES, M.R.; MAYORCA, J.R.; VALDIVIESO. R.; RONCEROS, G.; RÁEZ, E.; DURAND, J.; HUERTA, D. Efectos Adversos de La Maca y Atorvastatina

em Hígado de Ratas Hipercolesterolémicas. **Revista de La Sociedad Química Del Péru**, v.70, n. 1, p. 9-17, 2004

OSHIMA, M.; GU, Y.; TSUKADA, S. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on Blood Levels of Estradiol-17 β Progesterone, Testosterone and the Rate of Embryo Implantation in Mice. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, n. 10, p. 1145-1146, 2003.

PADMA-NATHAN, H. Use of a Peruvian Maca extract to improve erectile dysfunction and libido: a randomized, placebo controlled, double-blind crossover trial. Internal report **NATUREX**, 2002.

PANOSSIAN, A.; WIKMAN, G.; WAGNER, H. Plant Adaptogens. III. Earlier and More Recent Aspects and Concepts on Their Mode of Action. **Phytomedicine**, v. 6, p. 287-300, 1999 [review].

PAREDES, L.L.R. Extração e Caracterização dos Polissacarídeos das Raízes de *Lepidium meyenii* e Testes de Atividade Inseticida.)". **DISSERTAÇÃO. Pós-Graduação em Bioquímica– Universidade Federal do Paraná – UFPR - Brasil**. p. 77, 2009.

PATENT US2004034079 (US6878731; US2005171081; WO2004016216). Inventors: CUI, B.; ZHENG, B.L.; ZHENG, Q.Y. Imidazole Alkaloids from *Lepidium meyenii* and Methods of Usage. Publication Date: 25 Feb 2009.

PIACENTE, S.; CARBONE, V.; PLAZA, A.; ZAMPELLI, A.; PIZZA, C. Investigation of the tuber constituents of Maca (*Lepidium meyenii* Walp.). **American Chemical Society: Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 20, p. 5621-5625, 2002.

QUIRÓS, C.F., & CÁRDENAS, R.A. (1992). Maca. In M. HERMANN, & J. HELLER (Eds.) ISBN 92-9043-351-5. Andean roots and tubers: Ahipa arracacha, maca and yacon. Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops. 21.

Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research, Gatersleben/ **International Plant Genetic Resources Institute**, Rome, Italy. pp. 255, 1997.

QUIROS, C.F.; EPPERSON, A. JINGUO Hu, AND MIGUEL HOLLE. **Physiological Studies and Determination of Chromosome Number In: Maca, *Lepidium Meyenii* (Brassicaceae).**

QUISPE, E. Estudio del efecto adaptogenico del *Lepidium peruvianum Chacon* (maca) en animales de experimentación. **Libro de Memorias del Segundo Congreso Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia**, 2003.

RADULOVIĆ, N.; ZLATKOVIĆ, B.; SKROPETA, D.; PALIĆ, R. Chemotaxonomy of the peppergrass *Lepidium coronopus* (L.) Al-Shehbaz (syn. *Coronopus squamatus*) Based on its Volatile Glucosinolate Autolysis Products. **Biochemical Systematics and Ecology**, v.36, n. 10, p. 807-811, 2008.

Raiz tuberosa da *Lepidium meyenii* Walp. (Disponível em: www.lamolina.net/image/macaroot_resize4.jpg). Acesso em: 24 mar. 2010.

RAMIREZ, A.R.A. Biotenologia y Metabolitos Secundarios em *Lepidium peruvianum* Chacón. "Maca". **TESE. Facultad de Ciencias Biologicas – E.A.P. de Ciencias Biologicas. Universidade Nacional Mayor de San Marcos – Peru**. pp. 115, 2002.

RANILLA, L.G.; KWON, Y-I.; APOSTOLIDIS, E.; SHETTY, K. Phenolic compounds, antioxidant activity and *in vitro* inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 12, p. 4676-4689, 2010. Disponível em: www.elsevier.com/locate/biortech

ROBERTS, K.; PADMA-NATHAN, H. Penile Hemodynamic and erectile effects of acute oral administration of Maca extract and a Maca complex. **Federation Of The American Societies For Experimental Biology Journal**, v. 15, n. 5, p. A993, 2001.

RONCEROS, M.; RAMOS, W.; GARMENDIA, F.; ARROYO, J.; GUTIÉRREZ, J. Efficacy of Fresh Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) in the Sportsmen Increment in Physical Performance at High Altitude. **Anales de 107a Facultad de Medicina de Peru**, v. 66.; n. 4.; p. 269-273, 2005.

RONDÁN-SANABRIA, G.G.; FINARDI-FILHO, F. Physical–chemical and functional properties of Maca root starch (*Lepidium meyenii* Walpers). **Food Chemistry**, v. 114, n. 2, p. 492-498. 2009. Disponível em: www.elsevier.com/locate/foodchem

RONDÁN-SANABRIA, G.G.; PIRES, T.C.R.; FINARDI-FILHO, F. Preliminary approach to detect amylolytic and pectinolytic activities from maca (*Lepidium meyenii* Walp.). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 1, p. 49-58, 2006.

ROSEN, R.C.; RYLEY, A.; WAGNER, G.; OSERLOH, I.H.; KIRPATIK, J.; MISHRA, A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. **Urology**, v. 49, p. 822–830, 1997.

RUBIO, J.; CALDAS, M.; DÁVILA, S.; GASCO, M.; GONZALES, G.F. Effect of Three Different Cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on Learning and Depression in Ovariectomized Mice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 23, p.3-26, 2006.

RUBIO, J.; DANG, H.; GONG, M.; LIU, X.; CHEN, S.; GONZALES, G.F. Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 10, p. 1882-1890, 2007. Disponível em: www.elsevier.com/locate/foodchemtox

RUBIO, J.; QIONG, W.; LIU, X.; JIANG, Z.; DANG, H.; GONZALES, G.F. Aqueous Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Memory Impairment Induced by Ovariectomy in Mice. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2008 [Epub ahead of print]. pp. 1-7. **eCAM – Oxford Journal**

RUBIO, J.; RIQUEROS, M.I.; GASCO, M.; YUCRA, S.; MIRANDA, S.; GONZALES, G.F. *Lepidium meyenii* (Maca) Reversed the Lead Acetate Induced-Damage on

Reproductive Function in Male Rats. **Food and Chemical Toxicology**, v.44, n.7, p.1114-1122, 2006. Disponível em: www.elsevier.com/locate/foodchemtox

RUIZ-LUNA, A.C.; SALAZAR, S.; ASPAJO, N.J.; RUBIO, J.; GASCO, M.; GONZALES, G.F. *Lepidium meyenii* (Maca) increases litter size in normal adult female mice. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 3, n. 6, p.3-16, 2005.

SALAS, M.A.; MOLINA, P.A.C. High Andes Plants and Their Effect on Fertility: Myth or Reality? *Ciencia & Trabajo*, n. 7, v. 16, p. 41-48, 2005. Disponível em: <http://portal.revistas.bvs.br/index.php?issn=0718-0306&lang=pt>

SANABRIA, G.G.R. Caracterização Parcial de Carboidrase, Morfologia do Grão de Amido e Composição Centesimal de Raízes de Maca (*Lepidium meyenii*. Walpers)". **DISSERTAÇÃO. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo - USP - Brasil**. p. 104, 2005.

SANDOVAL, M. OKUHAMA, N.N.; ANGELES, F.M.; MELCHOR, V.V.; CONDEZO, L.A.; LAO, J.; MILLER, M.J.S. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (*Lepidium meyenii*). **Food Chemistry**, v. 79, n. 2, p. 207-213, 2002.

SIFUENTES, M.R.O. Efectos Hipolipémico y Antioxidante de *Lepidium Meyenii* Walp. Em Ratas. **TESE. Facultad de Ciencias Biologicas – E.A.P. de Ciencias Biologicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos - Peru**. pp. 104, 2008.

SMITH, E. Maca root: Modern Rediscovery of an Ancient Andean Fertility Food. **Journal of Amer Herbalists Guild**, v. 4, p. 15-21, 2003.

SOP NUMBER LA-15-039-01; **Naturex**, p. 1-6, 2006.

STOJANOVSKA, L.; BROOKS, N.; ASHTON, J. The use of *Lepidium meyenii* (Maca) on hormone profile and symptoms in postmenopausal women. **International Journal of Gynecology & Obstetrics of The XIX World Congress of Gynecology and Obstetrics** 107S2, S93-S396, p. S349-S350, 2009.

STONE, M.; IBARRA, A.; ROLLER, M. *et al.* A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. **Journal of Ethnopharmacology**, v.126, n.3, p.574-576, 2009. Disponível em: www.elsevier.com/locate/jethpharm

SUAREZ, S.; ORÉ, R.; ARNAO, I.; ROJAS, L.; TRABUCCO, J. Aquous *Lepidium meyenii* Walp (maca) extract and its role as an adaptogen, in an endurance animal model. **Anales de La Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (ISSN 1609-9419)**, v. 70; n. 3. P. 181-185, 2009.

TANKARA, B.E.Q. Evaluacion de la actividad biologica de *Lepidiun meyenii* (Maca), sobre La espermatogenesis y calidad espermatica, em um grupo de varones infertiles entre 25 y 50 años de edad. **TESE. Facultad de Ciencias Farmaceuticas y Bioquimicas. Universidade Mayor de San Andres – Bolivia.** 2008.

TAPIA, A.; LOPEZ, C.; MARCELO, A.; CANALES, M.; AGUILAR, J.L. The Maca (*Lepidium meyenii*) and its Anti-stress Effect in an Animal Model in Mice. **Acta Andina**, v. 8, p. 31-37, 2000.

TAYLOR, L.G. **The healing power of rainforest herbs: a guide to understanding and using herbal medicinal.** 519 pp. Garden City Park, NY: Square One Publishers. ISBN 0-7570-0144-0. 2005.

TELLEZ, M.R.; KHAN, I.A.; KOBASISY, M.; SCHRADER, K.K.; DAYAN, F.E.; OSBRINK, W. Composition of the essential oil of *Lepidium meyenii* (Walp.). **Phytochemistry**, v. 61, p. 149–155, 2002.

TOLEDO, J.; DEHAL, P.; JARRIN, F.; HU, J.; HERMANN, M.; AL-SHEHBAZ, I.; QUIROS, C.F. Genetic Variability of *Lepidium meyenii* and other Andean *Lepidium* Species (Brassicaceae) Assessed by Molecular Markers. **Annals of Botany**, v. 82, p. 523-530, 1998.

VALENTOVÁ K; ULRICHOVÁ J. *Smallanthus sonchifolius* and *Lepidium meyenii* - Prospective Andean Crops for the Prevention of Chronic Diseases. **REVIEW.**

Biomedical Papers Medical Faculty of the University of Palacky Olomouc Czech Repub. v. 147, n. 2, p. 119-130, 2003.

VALENTOVÁ, K.; BUCKIOVÁ, D.; KREN, V.; PEKNICOVÁ, J.; ULRICHOVÁ, J.; SIMÁNEK, V. The in vitro biological activity of *Lepidium meyenii* extracts. **Cell Biology and Toxicology**, v. 22, n. 2, p. 91-99, 2006.

VALENTOVÁ, K.; STEJSKAL, D.; BARTEK, J.; DVORÁCKOVÁ, S.; KREN, V.; ULRICHOVÁ, J.; SIMÁNEK, V. Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: *In vivo* safety assessment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 1006–1013, 2008.

VALERIO, L.G.; GONZALES, G.F. Toxicological aspects of the south American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. **Toxicological Reviews**, v. 24, n. 11, p. 11-35, 2005.

VAUGHN, S.F.; BERHOW, M.A. Glucosinolate hydrolysis products from various plant sources: pH effects, isolation, and purification. *Industrial Crops and Products*, v. 21, p. 193–202, 2005. www.elsevier.com/locate/indcrop

VECERA, R.; OROLIN, J.; SKOTTOVÁ, N.; KAZDOVÁ, L.; OLIYARNIK, O.; ULRICHOVÁ, J.; SIMÁNEK, V. The influence of Maca (*Lepidium meyenii*) on Antioxidant Status, Lipid and Glucose Metabolism in Rat. **Plant Foods for Human Nutrition**, v.62, p.59-63, 2007.

VILLEGAS, L.F.; GASCO, M.; HIDALGO, J.; XUE, J.; CHEN, S-L.; GONZALES, G.F. Biological Effects and Safety of *Lepidium meyenii*, Maca (variety red), a Plant from the Highlands of Peru. Disponível em: <http://www.oxfordicbsb.org/session24/Gustavo%20F.%20Gonzales%20%20Biological%20Effects%20of%20Maca.pdf> Acesso em 05 de abril de 2010.

WANG, Y.; WANG, Y.; McNEIL, B.; HARVEY, B.L. Maca: An Andean Crop with Multi-Pharmacological Functions. **Food Research International**, v. 40, n. 7, p. 783-792, 2007.

WANG, Y-L.; WANG, X-D.; ZHAO, B.; WANG, Y-C. Enhancing antioxidative capacity of *Lepidium meyenii* calli by addition of methyl salicylate to culture medium. **Acta Physiologiae Plantarum**, n. 29, p. 417–423, 2007

WHO - World Health Organization. **WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm Cervical Mucus Interaction**. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; pp. 1-10, 1999.

WIPO. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. GENEVA. **Intergovernmental Committee On Intellectual Property and Genetic Resources, Traditional Knowledge and Folklore. Patents Referring to *Lepidium meyenii* (Maca): Responses of Peru**. Fifth Session. Geneva, July 7-15, 2003

WIPO. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. GENEVA. **Intergovernmental Committee On Intellectual Property and Genetic Resources, Traditional Knowledge and Folklore. Combating Biopiracy – The Peruvian Experience**. Eleventh Session. Geneva, July 13-12, 2007

WOLKENBERG, S.E.; WISNOSKI, D.D.; LEISTER, W.H.; WANG, Y.; ZHAO, Z.; LINDSLEY, C.W. Efficient Synthesis of Imidazoles from Aldehydes and 1,2-Diketones Using Microwave Irradiation. **Organic Letters**, v. 6, n. 9, p. 1453-1456, 2004.

WYLIE, K. Erectile dysfunction. **Adv Psychosom Med**, v. 29, p. 33–49, 2008.

YKEUCHE, M. Effects of Benzylglucosinolate on endurance capacity in mice. **Journal of Health Science**. 2009.

YUCRA, S.; GASCO, M.; RUBIO, J.; NIETO, J.; GONZALES, G.F. Effect of Different Fractions from Hydroalcoholic Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Testicular Function in Adult Male Rats. **Fertility and Sterility American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.**, v. 89, n. 3, p. 1461-1467, 2008

ZENG, A. WO 2007014379 01020125. Lipidic extract from *Lepidium Meynii* and its effect on the libido. **NATUREX**. 2007.

ZENICO, T.; CICERO, A.F.G.; VALMORRI, L.; MERCURIALI, M.; BERCOVICH, E. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical Trial. **Andrologia Blackwell Publishing Ltd**, v. 41, p. 95-99, 2009.

ZHANG, Y.; YU, L.; AO, M.; JIN, W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, p. 274–279, 2006. Disponível em: [www.elsevier.com/locate:jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)

ZHANG, Y.; YU, L.; AO, W.; JIN, W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, n. 1-2, p. 274-279, 2006. Disponível em: [www.elsevier.com/locate:jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)

ZHAO, J.; MUHAMMAD, I.; DUNBAR, D.C.; MUSTAFA, J.; KHAN, I.A. New alkaloids from maca (*Lepidium meyenii*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 3, p. 690-693, 2005.

ZHENG, B.L. Effect of Aqueous Extract from *Lepidium meyenii* on Mouse Behavior in Forced Swimming Test. **Quality Management of Nutraceuticals. American Chemical Society**, 2002.

ZHENG, B.L. Treatment of sexual dysfunction with an extract of *Lepidium meyenii* roots. **Pure World Botanicals**. 2002.

ZHENG, B.L.; HE, K.; KIM, C.H.; ROGERS, L. SHAO, Y.; HUANG, Z.Y.; LU, Y.; YAN, S.J.; QIEN, L.C.; ZHENG, Q.Y. Effect of a Lipidic Extract from *Lepidium meyenii* on Sexual Behavior in Mice and Rats. **Urology**, v. 55, n. 4, p. 598-602, 2000.

ZHENG, B.L.; HE, K.; KIM, C.H.; ROGERS, L.; SHAO, Y.; HUANG, Z.Y.; LU, Y.; QIEN, C.; ZHENG, Q.Y. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. **Urology**, v.55, p. 598-602, 2000.

ZUNK, K., MUMMENHOFF, K.; HURKA, H. Chloroplast DNA restriction site variation in the Brassicaceae tribe Lepidieae. **Plant Molecular Evolution Newsletter**, v. 3, p. 40-44, 1993.