



REVISTA CIENTÍFICA DA UMC

**USO POTENCIAL DA ASHWAGANDHA (WITHANIA SOMNIFERA) NA PRÁTICA DESPORTIVA****POTENTIAL USE OF ASHWAGANDHA (WITHANIA SOMNIFERA) IN SPORTS PRACTICE**

Gutemberg Delfino de Sousa, Thaliane Tereza Araújo Dias Mack, Plinio Bonfim Rocha Junior, Márcia Silva de Oliveira

**Resumo:**

*Withania somnifera* (ashwagandha) é uma erva empregada na medicina Ayurveda. A presente revisão buscou examinar os possíveis efeitos do consumo de ashwagandha na prática desportiva. Para tanto, artigos foram coletados usando as palavras-chave "Ashwagandha" associada a "Fitoconstituintes", "Formulação ayurvédica", "esportes", "Patentes". As seguintes fontes foram pesquisadas para a coleta de dados: Science Direct, Google Scholar, Elsevier, PubMed, Wiley On-line Library, Taylor e Francis, Springer. Foram selecionados artigos de língua Inglesa e Portuguesa, publicados nos últimos 10 anos e como critério de inclusão foram escolhidos os que abordavam ensaios clínicos e revisões sobre o uso de ashwagandha na prática esportiva. Os dados aqui apresentados indicam que o uso de ashwagandha aumentou na última década como uma alternativa de melhoria do metabolismo na prática médica e desportiva. Numerosos estudos demonstraram os vários efeitos farmacológicos que a planta e suas partes têm nos parâmetros do esperma, hormônios sexuais, metabolismo oxidativo, estado mental, etc. Nesta revisão enfocou-se também os mecanismos moleculares de ação, para se ter um melhor entendimento de como ashwagandha exerce seus efeitos. Conclusão: a suplementação de ashwagandha está associada a aumentos significativos na massa muscular, rendimento aeróbico e força muscular e sugere que a suplementação pode ser útil em conjunto com um programa de treinamento físico planejado.

**Palavras-chave:** Ervas Adaptógenas. Ashwagandha. Músculo. Massa muscular. Força Muscular.

**Abstract:**

*Withania somnifera* (ashwagandha) is an herb used in Ayurvedic medicine. The present review aims to examine the possible effects of ashwagandha consumption on sports. For that, articles were collected using the keywords "Ashwagandha" associated with "Phytoconstituents", "Ayurvedic formulation", "sports", "Patents". The following sources were searched for data collection: Science Direct, Google Scholar, Elsevier, PubMed, Wiley On-line Library, Taylor and Francis, Springer English and Portuguese-language articles published in the last 10 years were selected and as inclusion criteria those that addressed clinical trials and reviews on the use of ashwagandha in sports practice. The data presented here indicate that the use of ashwagandha has increased in the last decade as an alternative to improve metabolism in medical and sports practice. Numerous studies have demonstrated the various pharmacological effects that the plant and its parts have on sperm parameters, hormones sex, oxidative metabolism, mental status, etc. This review also focused on the molecular mechanisms of action, in order to have a better understanding of how ashwagandha exerts its effects. Conclusion: ashwagandha supplementation is associated with significant increases in muscle mass, aerobic performance and muscle strength and suggests that supplementation may be useful in conjunction with a planned physical training program.

**Keywords:** Adaptogenic Herbs. Ashwagandha. Muscle. Muscle mass. Muscle strength.

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas têm sido preconizado ao longo da história para melhorar o desempenho físico, mas o escrutínio científico com ensaios clínicos controlados só recentemente foi usado para estudar esses efeitos na prática esportiva. As seguintes ervas são usadas atualmente para melhorar o desempenho físico, independentemente da evidência científica do efeito: ginsengs chinês, coreano e americano; Ginseng siberiano, mahuang ou efedra chinesa; ashwagandha; rhodiola; yohimbe; CORDYCEPS: fungo, shilajit ou mummio; smilax; aveia selvagem; Muira puama; suma (ecdisterona); *Tribulus terrestris*; bagas de saw palmetto; beta-sitosterol e outros esteróis relacionados; e inhame selvagem (diosgenina) (SELLAMI, et al, 2018).

Ashwagandha (*Withania somnifera*) é uma planta da família das ervas denominadas "adaptógenas". O termo "adaptógeno" é usado para uma planta com fitonutrientes que regulam o metabolismo quando um corpo é exposto a estresse físico ou mental e ajudam o corpo a se adaptar por vias que envolvem: (a) normalização das funções do sistema, (b) desenvolvendo resistência ao tipo de estresse exposto, e (c) eleva o funcionamento do corpo a um nível mais alto de desempenho (ABASCAL, YARNELL, 2004).

As plantas consideradas adaptógenas são compostas por muitas ervas e dentre elas destacando-se ashwagandha, rhodiola, ginseng, schisandra e maca. Os adaptógenos são comumente usados para o alívio do estresse, saúde do cérebro, saúde adrenal e para melhorar a disfunção do eixo hipotalâmico. Mais recentemente, os adaptógenos começaram a ser usados em suplementos esportivos que visam melhorar a aptidão física. Pesquisas recentes descobriram que os adaptógenos são promissores neste campo de aplicação (PANOSSIAN, WIKMAN, 2008).

Os constituintes bioquímicos de *Withania somnifera* como withanolide A, withanolide D, withaferin A e withaniamides desempenham um papel importante em suas propriedades farmacológicas. As glicoproteínas de ashwagandha são semelhantes à lectina e possuem propriedades terapêuticas potentes como antimicrobiana, anti-veneno de cobra, além de propriedades antioxidantes, muito procuradas em formulações para esportistas (DAR, et al, 2016).

Apesar dos vastos resultados na literatura sobre o uso da ashwagandha no esporte, dado seu potencial adaptógeno como recurso ergogênico, a manutenção de pesquisas no tema é importante para descobertas de novas perspectivas farmacológicas para o uso da planta. A presente revisão objetivou sistematizar informações sobre os benefícios do uso da ashwagandha na prática desportiva.

## Revisão Bibliográfica

Tanto na literatura médica quanto nos escritos da medicina Ayurveda são relatadas diversas aplicações potenciais para a saúde com o uso da erva pertencente à família das solanáceas, ashwagandha (*Withania somnifera*), também conhecida como Ginseng Indiano ou Cereja de Inverno, com indicação para efeitos antiestresse, efeitos neuroprotetores, efeitos imunomoduladores e efeitos rejuvenescedores, através da interação da erva com o sistema nervoso, o sistema endócrino, o sistema cardiopulmonar, o sistema de produção de energia e o sistema imunológico, incluindo analgésico, antimicrobiano, antiinflamatório, antitumoral, antiestresse, antidiabético, neuroprotetor, imunoprotetor e efeitos cardioprotetores (BRAUNM, COHEN, 2015).

O extrato da raiz de ashwagandha tem muitas implicações biológicas devido aos seus diversos fitoquímicos (DAR, et al, 2015), por isso tem sido utilizado, isoladamente ou em combinação com outras plantas, em diversas investigações científicas por suas propriedades: antidiabético (CHUCKWUMA, et al, 2019), antiinflamatório (SUN, et al, 2016), antimicrobiano (TRIPATHI, et al, 2018), antitumoral (HASSANNIA, et al, 2019), antiestresse, cardioprotetor (KAUR, et al, 2015), neuroprotetor (YENISETTI, et al, 2016) e antiviral (KUMAR, et al, 2021). Ele também exibe função endotelial aprimorada (DAR, et al, 2015), reduz as espécies reativas de oxigênio (SUN, et al, 2017), regula a apoptose (AHMED, et al, 2018) e modula a função mitocondrial (DAR, et al, 2015), mostrando ser eficaz no tratamento dos efeitos do envelhecimento (PRADHAN, et al, 2017), ansiedade e estresse (CHANDRASEKHAR, et al 2012), artrite (KHAN, et al, 2019), funções cognitivas e memória (CHOUDHARY, et al, 2017), diabetes (CHUCKWUMA, et al, 2019), epilepsia (ANJU, et al, 2018), fadiga (SINGH, et al, 2012), doenças neurodegenerativas (KUBOYAMA, et al, 2014), dor (RAMAKANTH, et al, 2016), função tireoidiana (SHARMA, et al, 2018) e doenças de pele (LI, et al, 2016).

Os principais compostos bioativos de ashwagandha são withanolides, que são lactonas triterpênicas (com esqueleto C28 à base de ergosterona). Mais de 40 withanolides diferentes, 12 alcalóides e vários sitoindosides foram isolados na planta e os principais constituintes bioquímicos de *Withania somnifera* são withaferin-A, witanolida-D e withanona (DAR, et al, 2016, MIRJALILI, et al, 2009). Lavie e colaboradores (1965) foram os primeiros a isolar a withaferin-A de *Withania somnifera*. Além dos compostos bioativos, vários metabólitos também foram identificados, que incluem ferro, alanina, aspartato, frutose, lactato, glutamina, entre outros (CHATTERJEE, et al, 2010). Extensos estudos toxicológicos de pesquisas clínicas com esta espécie vegetal mostraram que a planta não é tóxica em uma ampla gama de doses, bem como não relatou interações erva-erva ou erva-droga (KULKARNI, DHIR, 2008, PATEL et al., 2016, PRABU, et al, 2013). Estes withanolides seguem a rota de absorção do epitélio intestinal quando administrados por via oral. Withaferin-A é relatado como tendo a maior biodisponibilidade entre withanolides *in vivo* (DEVKAR, et al, 2015).

## **METODOLOGIA**

Todas as informações e dados foram coletados usando as palavras-chave em língua Inglesa e Portuguesa "Ashwagandha" junto com "Fitoconstituintes", "Formulação comercializada ayurvédica", "esportes", "Distúrbios cerebrais", "Mecanismo" e "Patentes". As seguintes fontes foram pesquisadas para a coleta de dados: bancos de dados científicos eletrônicos, como Science Direct, Google Scholar, Elsevier, PubMed, Wiley On-line Library, Taylor e Francis, Springer. Foram selecionados artigos de língua Inglesa e Portuguesa, publicados nos últimos 10 anos e como critério de inclusão foram selecionados aqueles que abordavam ensaios clínicos e revisões sobre o uso de ashwagandha na prática esportiva.

## **Análise dos resultados**

Wandkhede e colaboradores (2015) foram os primeiros a apresentarem os resultados de um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo sobre os efeitos de ashwagandha, como um adjuvante a um programa de treinamento de resistência, multifacetado de força muscular, hipertrofia muscular, recuperação

muscular e composição corporal. Estes pesquisadores identificaram que a suplementação com a erva está associada a aumentos significativos na massa e força muscular e sugere que a suplementação de ashwagandha pode ser útil em conjunto com um programa de treinamento de resistência.

A suplementação de ashwagandha foi capaz de melhorar o  $VO_2$  máximo em atletas e não atletas. Os estudos analisados utilizaram a administração oral de ashwagandha que variou entre 2 e 12 semanas com ingestões entre 300 a 1000 mg/dia (PÉREZ-GIMENZ, et al, 2020).

Também neste sentido, Tiwari e colaboradores (2021), analisando o resultado do  $VO_2$  máximo em um grupo de atletas que receberam por 8 semanas 300mg de extrato de raiz de ashwagandha identificaram que os indivíduos do grupo tratado exibiram um aumento estatisticamente significativo no final do estudo quando comparados com a linha de base ( $P < 0,0001$ ). Pontuações de *Total Quality Recovery Scores* - TQR significativamente melhoradas foram observadas nos membros do grupo ashwagandha em comparação com seus homólogos do placebo ( $P < 0,0001$ ). A análise do questionário *Life Demands for Athletes* DALDA no grupo ashwagandha foi considerada estatisticamente significativa ( $P < 0,0001$ ) em comparação com o grupo placebo. A avaliação *Recovery-Stress Questionnaire for Athletes* - RESTQ também produziu melhores resultados, especialmente para recuperação de fadiga ( $P < 0,0001$ ), falta de energia ( $P < 0,0001$ ) e análise de aptidão ( $P < 0,0001$ ). O nível de antioxidante superóxido dismutase foi significativo ( $P < 0,0001$ ) no grupo ashwagandha.

Zahiruddin e colaboradores (2020) apontaram os principais fitoconstituintes neuroprotetores identificados de ashwagandha como sendo: sitoindosídeos VII-X, comferina A, comanosídeos IV, witanóis, witanolida A, witanolida B, anaferina, beta-sitosterol, witanolida D com principais efeitos farmacológicos em distúrbios cerebrais, principalmente ansiedade, Alzheimer, Parkinson, dislexia, depressão, autismo, vício, esclerose lateral amiotrófica, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtornos bipolares. A pesquisa da literatura não destaca quaisquer efeitos tóxicos de ashwagandha. Além disso, vários produtos e patentes comercializados disponíveis reconheceram seu papel benéfico em vários distúrbios cerebrais (Ng QX, et al., 2020) No entanto, poucos dados estão disponíveis sobre a via bioquímica e os estudos clínicos de ashwagandha para vários distúrbios cerebrais. São dados escassos e não promissores.

Descobriu-se que a ingestão oral de raízes de ashwagandha inibe a peroxidação lipídica, melhora a contagem de espermatozoides e a motilidade e regula os níveis de hormônio reprodutivo auxiliando colateralmente no desempenho esportivo (AMBIYE, et al, 2013). Os mecanismos moleculares desses efeitos, no entanto, ainda não foram revelados, porém, Sengupta e colaboradores (2018) descrevem um mecanismo oxidativo direto envolvendo a mitigação do estresse oxidativo, bem como um mecanismo indireto que consiste em uma via mimética semelhante ao ácido gama-aminobutírico que melhora o equilíbrio hormonal por meio de regulação entre diferentes glândulas endócrinas para melhorar a fertilidade masculina. Além de relatarem como a suplementação de *Withania somnifera* atenua a infertilidade masculina induzida por fator de risco, bem como melhora a fertilidade masculina.

A qualidade do sono está diretamente relacionada com a performance esportiva. O sono não restaurador (NRS) afeta 10% das pessoas em todo o mundo, causando má qualidade do sono, bem como fadiga física e cognitiva. Deshpande e colaboradores (2020) realizaram o primeiro estudo humano no qual um extrato de ashwagandha foi avaliado quanto aos efeitos na melhoria da qualidade geral do sono em indivíduos com NRS. Nesta avaliação, 150 indivíduos saudáveis com pontuação alta em medidas não restauradoras do sono receberam 120 mg de extrato de ashwagandha padronizado uma vez ao dia durante seis semanas. Os indivíduos foram avaliados por meio do *Restorative Sleep Questionnaire* - versão semanal e da escala de *Quality of Life-Bref* da Organização Mundial da Saúde. A actigrafia do sono foi usada para medir o início da latência do sono, a eficiência do sono, o tempo total de sono e a vigília após o início do sono. A segurança do tratamento foi determinada por testes de sinais vitais, hematologia, bioquímica e urinálise. Os pesquisadores concluíram que a suplementação com o extrato de ashwagandha, nas condições acima descritas, melhorou a qualidade geral do sono e a condição NRS em indivíduos saudáveis. Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento foi relatado no estudo.

Ziegenfuss e colaboradores (2018) utilizaram extrato padronizado de ashwagandha (Withaferin-A e oligossacarídeos) para avaliar o impacto de uma dose de 500 mg de suplementação com extrato *versus* placebo em participantes ativos durante um treinamento de resistência de 12 semanas e protocolo de suplementação. Os resultados primários foram as mudanças na força muscular e na composição corporal, resistência muscular e potência. Em conclusão, 12 semanas de suplementação com uma dose de 500 mg de um extrato de ashwagandha das plantas



e folhas, em combinação com um programa de treinamento de resistência pesado progressivo, resultou em melhorias significativas na parte inferior e superior do corpo, força corporal e aumentos significativamente atenuados na proporção andróide/ginóide. Além disso, apenas o grupo ashwagandha experimentou melhorias estatisticamente significativas na potência média de agachamento, potência de pico no supino, desempenho de 7,5 km no contra-relógio e recuperação percebida. Os resultados sugerem que o extrato de raiz de ashwagandha pode aumentar com sucesso a resistência cardiorrespiratória e melhorar a qualidade de vida em atletas adultos saudáveis. Nenhum evento adverso foi relatado por qualquer um dos sujeitos neste estudo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão permite comentar que os resultados de estudos que analisaram a aplicação da planta ashwagandha apresentam impactos significativos no esporte, sugerindo seu extenso potencial de aplicação na prática desportiva e em vários distúrbios cerebrais e alteração do eixo hipotalâmico. Tais conclusões são suportadas em ensaios pré-clínicos, ensaios clínicos e patentes publicadas. No entanto, a compreensão mais acurada das vias bioquímicas envolvidas no efeito dos compostos químicos de ashwagandha justifica estudos adicionais para aumentar o volume de conhecimento como um fitoterápico promissor no esporte.

Estudos pré-clínicos de toxicidade crônica conduzidos por até 8 meses também mostraram que os extratos de raiz são seguros. Nenhuma mutagenicidade ou genotoxicidade foi relatada para a raiz; apenas depressão leve do SNC e aumento nos níveis de tiroxina (T4) foram relatados por alguns estudos, porém sem significância estatística (VERNA, et al, 2021) Além disso, não houve inibição *in vitro* e *in vivo* observada para CYP3A4 e CYP2D6, as duas principais enzimas de metabolização de drogas hepáticas (TANDON, YADAV, 2020).

Os dados aqui apresentados indicam que o uso de *Withania somnifera* aumentou na última década como uma alternativa de melhoria do metabolismo na prática médica e desportiva. Numerosos estudos demonstraram os vários efeitos farmacológicos que a planta e suas partes têm nos parâmetros do esperma, hormônios sexuais, metabolismo oxidativo, estado mental, etc. Nesta revisão, foi focado também os

mecanismos de ação molecular, para ter um melhor entendimento de como *Withania somnifera* exerce seus efeitos.

Embora os ensaios duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo sejam considerados o padrão ouro, pode-se reconhecer que os estudos futuros devem se concentrar mais no efeito sinérgico, se houver, de *Withania somnifera* com a suplementação esportiva. Estudos adicionais que examinem *Withania somnifera* e estudos de rota bioquímica seriam muito interessantes. Os dados aqui abordados, inquestionavelmente indicaram que *Withania somnifera* exibe propriedades antioxidantes, melhora os parâmetros do sêmen e regula os hormônios sexuais, impactando positivamente na prática desportiva. O uso de ashwagandha representa uma alternativa de baixo custo e ainda não parece apresentar nenhum efeito colateral adverso. Ao combinar *Withania somnifera* com modificação do estilo de vida e tratamento médico e dietético, o esportista poderá maximizar o desempenho em sua atividade física. Na presente revisão, resumimos apenas os resultados de relatórios já publicados sobre a erva "não tóxica" *Withania somnifera*.

Por fim, a partir dos resultados dos relatórios disponíveis, pode ser avaliado que *Withania somnifera* é benéfica para a prática desportiva em vários aspectos. Uma vez que seu uso por esportista tem demonstrado resultados consistentes dos trabalhos aqui enfocados

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ãakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. **An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis.** Psychol Med. 2019 Oct;49(14):2307-2319.

Abascal K, Yarnell E. **Increasing vitality with adaptogens: multifaceted herbs for treating physical and mental stress.** Altern Complement Ther. 2003;9:54–60.

Ambiye V.R. Langade D. Dongre S. Aptikar P. Kulkarni M. Dongre A. **Clinical evaluation of the spermatogenic activity of the root extract of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in oligospermic males: a pilot study.**Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2013; **2013**: 571420



Auddy, Biswajit et al. A Standardized. **Withania Somnifera Extract Significantly Reduces Stress-Related Parameters in Chronically Stressed Humans: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study.** (2008). JANA 11(1):50-56

Ahmed W, Mofed D, Zekri AR, El-Sayed N, Rahouma M, Sabet S. **Antioxidant activity and apoptotic induction as mechanisms of action of *Withania somnifera* (Ashwagandha) against a hepatocellular carcinoma cell line.** J Int Med Res. 2018 Apr;46(4):1358-1369.

Anju TR, Smijin S, Jobin M, Paulose CS. **Altered muscarinic receptor expression in the cerebral cortex of epileptic rats: restorative role of *Withania somnifera*.** Biochem Cell Biol. 2018 Aug;96(4):433-440.

Bonilla DA, Moreno Y, Gho C, Petro JL, Odriozola-Martínez A, Kreider RB. **Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on Physical Performance: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis.** J Funct Morphol Kinesiol. 2021 Feb 11;6(1):20.

Braun L, Cohen M. **Herbs and Natural Supplements, Volume 1: An Evidence-Based Guide.** Elsevier Health Sciences; 2015

Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. **A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults.** Indian J Psychol Med. 2012 Jul;34(3):255-62.

Chatterjee S., Srivastava S., Khalid A., Singh N., Sangwan R.S., Sidhu O.P., Roy R., Khetrapal C.L., Tuli R. **Comprehensive metabolic fingerprinting of *Withania somnifera* leaf and root extracts.** Phytochemistry. 2010; **71**: 1085-1094

Choudhary D, Bhattacharyya S, Bose S. **Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions.** J Diet Suppl. 2017 Nov 2;14(6):599-612.

Chukwuma C.I., Matsabisa M.G., Ibrahim M.A., Erukainure O.L., Chabalala M.H., Islam M.S. **Medicinal plants with concomitant anti-diabetic and anti-hypertensive effects as potential sources of dual acting therapies against diabetes and hypertension: A review.** J. Ethnopharmacol. 2019;235:329–360.

Dar NJ, Hamid A, Ahmad M. **Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng.** Cell Mol Life Sci. 2015 Dec;72(23):4445-60.

Dar N.J. Bhat J.A. Satti N.K. Sharma P.R. Hamid A. Ahmad M. **Withanone, an active constituent from *Withania somnifera*, affords protection against NMDA-induced excitotoxicity in neuron-like cells.** Mol. Neurobiol. 2016;

Dar PA, Singh LR, Kamal MA, Dar TA. **Unique Medicinal Properties of Withania somnifera: Phytochemical Constituents and Protein Component.** Curr Pharm Des. 2016;22(5):535-40.

Deshpande A, Irani N, Balkrishnan R, Benny IR. **A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (Withania somnifera) extract on sleep quality in healthy adults.** Sleep Med. 2020 Aug;72:28-36.

Devkar S.T. Kandhare A.D. Sloley B.D. Jagtap S.D. Lin J. Tam Y.K. Katyare S.S. Bodhankar S.L. Hegde M.V. **Evaluation of the bioavailability of major withanolides of Withania somnifera using an in vitro absorption model system.** J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2015; 6: 159-164.

Devkar Santosh T, Kandhare Amit D, Sloley Brian D, Jagtap Suresh D, Lin James, Tam Yun K, Katyare Surendra S, Bodhankar Subhash L, Hegde Mahabaleshwar V. **Evaluation of the bioavailability of major withanolides of Withania somnifera using an in vitro absorption model system.** 2015. Volume: 6. Issue Number: 4. Page: 159-164.

Hassannia B, Logie E, Vandenabeele P, Vanden Berghe T, Vanden Berghe W. **Withaferin A: From ayurvedic folk medicine to preclinical anti-cancer drug.** Biochem Pharmacol. 2020 Mar;173:113602.

Kaur G, Singh N, Samuel SS, Bora HK, Sharma S, Pachauri SD, Dwivedi AK, Siddiqui HH, Hanif K. **Withania somnifera shows a protective effect in monocrotaline-induced pulmonary hypertension.** Pharm Biol. 2015 Jan;53(1):147-57.

Khan MA, Ahmed RS, Chandra N, Arora VK, Ali A. **In vivo, Extract from Withania somnifera Root Ameliorates Arthritis via Regulation of Key Immune Mediators of Inflammation in Experimental Model of Arthritis.** Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2019;18(1):55-70.

Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. **Effects of Ashwagandha (roots of Withania somnifera) on neurodegenerative diseases.** Biol Pharm Bull. 2014;37(6):892-7.

Kulkarni S.K. Dhir A. **Withania somnifera: an Indian Ginseng.** Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. 2008; 32: 1093-1105.

Kumar N, Shala, AY, Khurana, SMP. **"Antiviral and immuno-boosting potential of ashwagandha (Withania somnifera I)."** Med. Plants–Int J. Phytomed. Relat. Ind. 13.2 (2021): 237-244.

Lavie D. Glotter E. Shvo Y. **Constituents of Withania somnifera Dun III. The side chain of Withaferin A.** J. Org. Chem. 1965; 30: 1774-1778.

Li, W.; Zhang, C.; Du, H.; Huang, V.; Sun, B.; Harris, J.P.; Richardson, Q.; Shen, X.; Jin, R.; Li, G.; et al. **Withaferin A suppresses the up-regulation of acetyl-coA carboxylase 1 and skin tumor formation in a skin carcinogenesis mouse model.** Mol. Carcinog. 2016, 55, 1739–1746.

Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. **An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.** (2019) *Medicine*. 98(37)

Mirjalili M.H. Moyano E. Bonfill M. Cusido R.M. Palazon J. **Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for Novel medicine.** *Molecules*. 2009; **14**: 2373-2393

Ng QX, Loke W, Foo NX, Tan WJ, Chan HW, Lim DY, Yeo WS. **A systematic review of the clinical use of *Withania somnifera* (Ashwagandha) to ameliorate cognitive dysfunction.** *Phytother Res*. 2020 Mar;34(3):583-590.

Panossian A, Wikman G. **Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: an overview of Russian research and uses in medicine.** *J Ethnopharmacol*. 2008;118:183–212.

Patel S.B. Rao N.J. Hingorani L.L. **Safety assessment of *Withania somnifera* extract standardized for Withaferin A: acute and sub-acute toxicity study.** *J. Ayurveda Integr. Med*. 2016; **7**: 30-37

Perez-Gimez J, Villafaina S, Adsuar JC, Merellano-Navarro E, Collado-Mateo D. **Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on VO<sub>2</sub>max: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients*. 2020 Apr 17;12(4):1119.

Prabu P.C. Panchapakesan S. Raj C.D. **Acute and sub-acute oral toxicity assessment of the hydroalcoholic extract of *Withania somnifera* roots in Wistar rats.** *Phytother. Res*. 2013; **27**: 1169-1178

Pradhan R, Kumar R, Shekhar S, Rai N, Ambashtha A, Banerjee J, Pathak M, Dwivedi SN, Dey S, Dey AB. **Longevity and healthy ageing genes FOXO3A and SIRT3: Serum protein marker and new road map to burst oxidative stress by *Withania somnifera*.** *Exp Gerontol*. 2017 Sep;95:9-15.

Ramakanth GS, Uday Kumar C, Kishan PV, Usharani P. **A randomized, double blind placebo controlled study of efficacy and tolerability of *Withania somnifera* extracts in knee joint pain.** *J Ayurveda Integr Med*. 2016 Jul-Sep;7(3):151-157.

Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvačić G, D Hayes L, Milic M, Padulo J. **Herbal medicine for sports: a review.** *J Int Soc Sports Nutr*. 2018 Mar 15;15:14

Sengupta P, Agarwal A, Pogrebetskaya M, Roychoudhury S, Durairajanayagam D, Henkel R. **Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility.** *Reprod Biomed Online*. 2018 Mar;36(3):311-326. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.11.007. Epub 2017 Dec 7.

Sharma AK, Basu I, Singh S. **Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial.** J Altern Complement Med. 2018 Mar;24(3):243-248.

Shweta Shenoy, Udesch Chaskar, Jaspal S. Sandhu, Madan Mohan Paadhi. **Effects of eight-week supplementation of Ashwagandha on cardiorespiratory endurance in elite Indian cyclists.** (2012) J Ayurveda Integr Med. 3(4): 209–214.

Singh A, Naidu PS, Gupta S, Kulkarni SK. **Effect of natural and synthetic antioxidants in a mouse model of chronic fatigue syndrome.** J Med Food. 2002 Winter;5(4):211-20.

Sun GY, Li R, Cui J, Hannink M, Gu Z, Fritsche KL, Lubahn DB, Simonyi A. **Withania somnifera and Its Withanolides Attenuate Oxidative and Inflammatory Responses and Up-Regulate Antioxidant Responses in BV-2 Microglial Cells.** Neuromolecular Med. 2016 Sep;18(3):241-52.

Tandon N, Yadav SS. **Safety and clinical effectiveness of Withania Somnifera (Linn.) Dunal root in human ailments.** J Ethnopharmacol. 2020 Jun 12;255:112768.

Tiwari S, Gupta SK, Pathak AK. **A double-blind, randomized, placebo-controlled trial on the effect of Ashwagandha (Withania somnifera dunal.) root extract in improving cardiorespiratory endurance and recovery in healthy athletic adults.** J Ethnopharmacol. 2021 May 23;272:113929.

Tripathi N, Shrivastava D, Ahmad Mir B, Kumar S, Govil S, Vahedi M, Bisen PS. **Metabolomic and biotechnological approaches to determine therapeutic potential of Withania somnifera (L.) Dunal: A review.** Phytomedicine. 2018 Nov 15;50:127-136.

Verma N, Gupta SK, Tiwari S, Mishra AK. **Safety of Ashwagandha Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, study in Healthy Volunteers.** Complement Ther Med. 2021 Mar;57:102642.

Wankhede S, Langade D, Joshi K, Sinha SR, Bhattacharyya S. **Examining the effect of Withania somnifera supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial.** J Int Soc Sports Nutr. 2015 Nov 25;12:43.

Yenisetti SC, Manjunath MJ, Muralidhara C. **Neuropharmacological Properties of Withania somnifera - Indian Ginseng: An Overview on Experimental Evidence with Emphasis on Clinical Trials and Patents.** Recent Pat CNS Drug Discov. 2016;10(2):204-215.

Zahiruddin S, Basist P, Parveen A, Parveen R, Khan W, Gaurav, Ahmad S. **Ashwagandha in brain disorders: A review of recent developments.** J Ethnopharmacol. 2020 Jul 15;257:112876.

Ziegenfuss TN, Kedia AW, Sandrock JE, Raub BJ, Kerksick CM, Lopez HL. **Effects of an Aqueous Extract of Withania somnifera on Strength Training Adaptations and Recovery: The STAR Trial.** Nutrients. 2018 Nov 20;10(11):1807.