



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (CIF)
CURSO DE FARMÁCIA

Cynthia Ketholyn Melo Ferreira

**Uso de plantas medicinais no tratamento de transtornos de ansiedade: uma
revisão de literatura integrativa**

Florianópolis
2023

Cynthia Ketholyn Melo Ferreira

Uso de plantas medicinais no tratamento de transtornos de ansiedade: uma
revisão de literatura integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Maique Weber Biavatti, Dra.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra.

Cynthia Ketholyn Melo Ferreira

**Uso de plantas medicinais no tratamento de transtornos de ansiedade: uma
revisão de literatura integrativa**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de
bacharela e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 28 de junho de 2023.



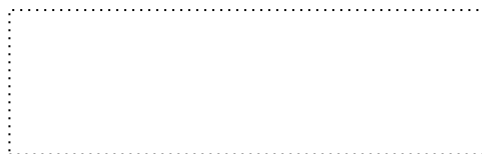
Coordenação do Curso

Banca examinadora



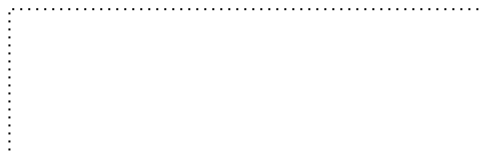
Profa. Maique Weber Biavatti, Dra.

Orientadora



Profa. Christiane Meyre da Silva Bittencourt, Dra.

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Cesar Paulo Simionato, Esp.

Instituição Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago

Florianópolis, 2023.

Para minha Mãe, vítima da pandemia.
Meu maior exemplo de resiliência.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Santa Catarina e a Faculdade de Farmácia, por terem me dado a oportunidade de realizar o curso, e ter feito desse espaço minha segunda casa.

A Professora Dra. Maique Weber Biavatti pela paciência, dedicação e orientação do trabalho, pelos bons conselhos e empatia.

A minha família, meus pais e base de tudo que sou, Maria (*in memoriam*) e Gilson, tenho muito orgulho de ser filha de vocês. Meus amados irmãos Washington (*in memoriam*), Wilk e William, sem vocês não estaria aqui. Meus cunhados (as) Cleia e Diogo, e meus sobrinhos Iago e Maria Isís.

A Cleize Sales da Silva, a família que escolhi amar, minha segunda mãe, melhor amiga e meu porto seguro sempre.

Aos gatos que salvaram minha vida inúmeras vezes, Aramis e Artemis, sem vocês o mundo seria muito mais escuro e triste.

E a pessoa que faz do meu mundo muito mais colorido e feliz, Julia Martins da Silva, eu te amo.

“Um leitor vive mil vidas antes de morrer. Quem nunca lê vive apenas uma”.

(MARTIN, 2011)

RESUMO

O uso de plantas medicinais na cura de enfermidades é uma forma antiga de tratamento fundamentada em informações provenientes de sucessivas gerações. Os estudos científicos sobre essas plantas iniciam-se com os conhecimentos botânicos e químicos com a caracterização da espécie e sua composição, em seguida as pesquisas voltaram-se para sua ação farmacológica, em busca de conhecimentos sobre métodos terapêuticos e níveis de toxicidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 80% da população mundial utiliza plantas medicinais como opção no tratamento primário. No entanto, o emprego de plantas *in natura* ou seus derivados sem orientação médica ou farmacêutica pode ocasionar sérios danos à saúde, devido à presença de componentes tóxicos. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi selecionar plantas medicinais que possuem indicação para transtornos de ansiedade e realizar um levantamento bibliográfico sobre a efetividade dos tratamentos. A coleta de dados foi realizada entre os meses de abril e maio de 2023, nas bases de dados Medline/PubMed e LILACS. Foram selecionadas plantas medicinais indicadas para auxiliar no tratamento de transtornos de ansiedade cujas monografias estão descritas no Memento Fitoterápico e no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Obteve-se um total de 263 artigos como resultado da pesquisa nas bases acima, dos quais 238 estudos foram provenientes do Medline/PubMed e 25 estudos proveniente do LILACS. Em seguida, de acordo com a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 202 artigos, conforme a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Conseqüentemente, 61 artigos foram previamente selecionados para leitura na íntegra. Destes, foram excluídos 22 artigos que tratavam sobre aromaterapia; 2 artigos que não puderam ser obtidos completos; e 18 artigos foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de elegibilidade. Deste modo, 19 artigos foram selecionados para compor o presente estudo, dos quais 9 abordaram estudos pré-clínicos e 10 estudos foram realizados em humanos. A presente revisão evidenciou os efeitos ansiolíticos para as plantas medicinais kava-kava (*P. methysticum*), laranja amarga (*C. aurantium*), melissa (*M. officinalis*) e valeriana (*V. officinalis*) corroborados tanto por estudos pré-clínicos como por clínicos. Plantas como Aloisia (*A. polystachya*), camomila (*M. chamomilla*), lavanda (*L. angustifolia*) e maracujá (*P. incarnata*) apresentaram eficácia clínica ansiolítica, ao passo que o capim santo (*C. citratus*) demonstrou seu efeito ansiolítico apenas por estudo pré-clínico. Todavia, mulungu (*E. mulungu*) não foi considerado eficaz em teste clínico. Além disso, não foram encontrados estudos sobre as plantas medicinais cimicífuga (*A. racemosa*), colônia (*A. zerumbet*), cratego (*C. monogyna*) e erva-cidreira (*L. alba*). Dessa forma, ressalta-se a importância de mais estudos, sobretudo sobre as plantas medicinais sobre as quais não foram encontrados estudos atuais. Sobre a segurança, *A. polystachya* apresentou reações adversas como baixa qualidade de sono, pesadelos, sonolência diurna, refluxo ácido e dor epigástrica. *C. aurantium*, efeitos colaterais como náuseas, palpitações e cefaleias. *L. angustifolia* efeitos colaterais como náuseas, palpitações e cefaleia. *P. methysticum* efeitos adversos como “memória fraca” e “tremor ou tremores”. Nesse sentido, é imprescindível a realização de mais estudos comprovando a segurança dessas plantas e promover o seu uso racional.

Palavras-chave: plantas medicinais; transtornos de ansiedade; efeitos adversos.

ABSTRACT

The use of medicinal plants to cure illnesses is an ancient form of treatment based on information from successive generations. Scientific studies on these plants begin with botanical and chemical knowledge with the characterization of the species and its composition, then research turned to its pharmacological action, in search of knowledge about therapeutic methods and levels of toxicity. According to the World Health Organization, approximately 80% of the world's population uses medicinal plants as an option in primary treatment. However, the use of plants in natura or their derivatives without medical or pharmaceutical guidance can cause serious damage to health, due to the presence of toxic components. Given the above, the objective of this work was to select medicinal plants that are indicated for anxiety disorders and to carry out a bibliographical survey on the effectiveness of treatments. Data collection was carried out between April and May 2023, in the Medline/PubMed and LILACS databases. Medicinal plants indicated to aid in the treatment of anxiety disorders were selected, whose monographs are described in the Memento Fitoterápico and in the Phytotherapeutic Form of the Brazilian Pharmacopoeia. A total of 263 articles were obtained as a result of the search in the above databases, of which 238 studies were from Medline/PubMed and 25 studies from LILACS. Then, according to the reading of the titles and abstracts, 202 articles were excluded, according to the application of the inclusion and exclusion criteria. Consequently, 61 articles were previously selected for full reading. Of these, 22 articles dealing with aromatherapy were excluded; 2 articles that could not be obtained complete; and 18 articles were excluded for not meeting the eligibility criteria. Thus, 19 articles were selected to compose the present study, of which 9 addressed preclinical studies and 10 studies were carried out in humans. The present review evidenced the anxiolytic effects of the medicinal plants kava-kava (*P. methysticum*), bitter orange (*C. aurantium*), lemon balm (*M. officinalis*) and valerian (*V. officinalis*), corroborated both by preclinical studies and by clinical. Plants such as Aloisia (*A. polystachya*), chamomile (*M. chamomilla*), lavender (*L. angustifolia*) and passion fruit (*P. incarnata*) showed clinical anxiolytic efficacy, while lemongrass (*C. citratus*) demonstrated its anxiolytic effect only by preclinical study. However, mulungu (*E. mulungu*) has not been found to be effective in a clinical trial. In addition, no studies were found on the medicinal plants cimicifuga (*A. racemosa*), colony (*A. zerumbet*), cratogeomys (*C. monogyna*) and lemon balm (*L. alba*). Thus, the importance of further studies is emphasized, especially on medicinal plants on which no current studies were found. Regarding safety, *A. polystachya* presented adverse reactions such as poor sleep quality, nightmares, daytime sleepiness, acid reflux and epigastric pain. *C. aurantium*, side effects such as nausea, palpitations and headache. *L. angustifolia* side effects such as nausea, palpitations and headache. *P. methysticum* adverse effects such as "poor memory" and "tremor or tremors". In this sense, it is essential to carry out more studies proving the safety of these plants and to promote their rational use.

Keywords: medicinal plants; anxiety disorders; adverse effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Folhas de <i>Aloysia polystachya</i>	23
Figura 2 – Fruto de <i>Citrus aurantium</i>	23
Figura 3 – Arbusto de <i>Cymbopogon citratus</i>	24
Figura 4 – Arvore de <i>Erythrina mulungu</i>	25
Figura 5 – Ilustração do ramo de <i>Lavandula angustifolia</i>	26
Figura 6 – Flores de <i>Matricaria chamomilla</i>	26
Figura 7 – Folhas de <i>Melissa officinalis</i>	27
Figura 8 – Flor de <i>Passiflora incarnata</i>	28
Figura 9 – Arbusto de <i>Piper methysticum</i>	29
Figura 10 – Flores de <i>Valeriana officinalis</i>	30
Figura 11 – Metodologia utilizada para a seleção dos artigos.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BDZ	Benzodiazepínicos
CCE	Caixa Claro-Escuro
CFF	Conselho Federal de Farmácia
DAS	Escala de Ansiedade Odontológica
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde trilingue
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GAD7	Escala de Ansiedade Generalizada
HAM-A	Escala para Ansiedade de Hamilton
HDRS	Escala de Depressão de Hamilton
HP- β -CD	2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina
ISRS	Inibidores Seletivos De Recaptação De Serotonina
LDB	Instituição de Educação Superior
MCPD	Matéria Cinzenta Periaquedutal Dorsal
NRSs	Estudos Não Randomizados
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RCTs	Ensaio Controlado Randomizado
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCWT	Stroop Color-Word Test
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
STAI	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
SUS	Sistema Único de Saúde
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TSPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TTN	Teste De Tanque Novo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	144
2 OBJETIVOS	177
2.1 OBJETIVO GERAL	177
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	177
3 JUSTIFICATIVA	188
4 REFERENCIAL TEÓRICO	200
4.1 FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE	200
4.2 TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	20
4.3 HISTÓRICO DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL	21
4.4 PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS ANSIOSOS 233	
4.4.1 <i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke	233
4.4.2 <i>Citrus aurantium</i> L.	233
4.4.3 <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	244
4.4.4 <i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth	255
4.4.5 <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	266
4.4.6 <i>Matricaria chamomilla</i> L.	266
4.4.7 <i>Melissa officinalis</i> L.	277
4.4.8 <i>Passiflora incarnata</i> L.	288
4.4.9 <i>Piper methysticum</i> G. Forst.	29
4.4.10 <i>Valeriana officinalis</i> L.	300
5 METODOLOGIA	311
5.1 TIPO DE ESTUDO	311
5.2 COLETA DOS DADOS	311
5.3 ANÁLISE E SELEÇÃO DOS DADOS	311
6 RESULTADOS	333
6.1 EFETIVIDADE DO TRATAMENTO	400
6.1.1 <i>Aloysia polystachya</i> – Aloisia	400
6.1.2 <i>Citrus aurantium</i> - Laranja-amarga	400
6.1.3 <i>Cymbopogon citratus</i> - Capim-santo	41
6.1.4 <i>Erythrina mulungu</i> – Mulungu	41
6.1.5 <i>Lavandula angustifolia</i> – Lavanda	42

6.1.6 <i>Matricaria chamomilla</i> – Camomila	42
6.1.7 <i>Melissa officinalis</i> – Melissa	433
6.1.8 <i>Passiflora incarnata</i> – Maracujá	444
6.1.9 <i>Piper methysticum</i> – Kava	455
6.1.10 <i>Valeriana officinalis</i> – Valeriana	466
7 DISCUSSÃO	477
8 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	533

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade, de forma geral, pode ser descrita como um sentimento incerto e desagradável de inquietação e medo, tais emoções geram desconforto e tensão e são acionadas ante uma sensação antecipada de perigo iminente. A ansiedade é um sentimento comum que faz parte da vida, entretanto passam a ser caracterizados como patológicos quando se tornam excessivos e desproporcionais quanto a causa, impactando diretamente na qualidade de vida e limitando o desempenho diário do indivíduo (ALLEN, 1995).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2017), os transtornos de ansiedade referem-se a um grupo de transtornos mentais caracterizados por sentimentos de ansiedade e medo, incluem-se nesse grupo o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, fobias, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno de estresse pós-traumático (TSPT). Os sintomas podem variar de leves a graves e em relação a duração, frequentemente são mais observados casos crônicos do que episódicos.

Em 2015 havia uma estimativa de 264 milhões de pessoas vivendo com transtornos de ansiedade, uma proporção de 3,6% da população mundial, e reflete um aumento de 14,9% nos casos desde 2005. Segundo estas estimativas, mulheres (4,6%) são mais acometidas do que homens (2,6%). O Brasil é o país com a maior proporção de acometidos com 9,3% (WHO, 2017). Não se compreende a causa que leva as mulheres terem um maior risco de desenvolverem um transtorno de ansiedade e poucos estudos investigaram se as características das mulheres com transtornos de ansiedade diferem das dos homens com os mesmos transtornos (KINRYS; WYGANT, 2005). Não obstante, fatores culturais podem estar associados a maior incidência no sexo feminino, entre eles, destaca-se a realidade de dupla jornada de trabalho, que inclui as tarefas domésticas, cuidado com os filhos e a atividade profissional, a vulnerabilidade social e as mudanças hormonais. Além de que, o sexo feminino infelizmente está mais propenso a violência física, sexual e psicológica (HSM, 2020).

Majoritariamente o tratamento de ansiedade é realizado com medicamentos convencionais, principalmente os ansiolíticos, como os benzodiazepínicos. Os antidepressivos também são bastante utilizados em pacientes com sintomas de depressão associados. Concomitantemente a isso recomenda-se a psicoterapia, sendo

a terapia cognitivo comportamental a mais utilizada (SCHATZBERG; DEBATTIST, 2017). No entanto, a necessidade de um longo período de tratamento com tais medicamentos, além do uso indiscriminado, podem acentuar e amplificar os seus vários efeitos adversos (NUNES; BASTOS, 2016).

O uso de plantas medicinais na cura de enfermidades é uma forma antiga de tratamento fundamentada em informações provenientes de sucessivas gerações (PINTO et al., 2006; CEOLIN et al., 2011). Civilizações mais antigas já sabiam que algumas plantas continham princípios ativos com poder curativo no combate às doenças (BADKE et al., 2011). Dessa forma, o uso de plantas medicinais remonta ao início da própria origem dos seres humanos (DANTAS; GUIMARÃES, 2006) e constitui, muitas vezes, o único recurso terapêutico para determinadas comunidades (LÓPEZ, 2006). As civilizações egípcias, por exemplo, usavam alho (*Allium sativum*) como tratamento para distúrbios cardíacos e circulatórios, fato verificado cientificamente apenas recentemente (KONG et al., 2003).

Os estudos científicos sobre plantas medicinais iniciam-se com os conhecimentos botânicos e químicos com a caracterização da espécie e sua composição, posterior a isso vieram as pesquisas acerca de sua ação farmacológica, com o intuito de buscar conhecimentos sobre métodos terapêuticos e níveis de toxicidade (PAULO et al., 2009). Sobre as plantas que recebem a classificação de medicinal, estão que as que apresentam princípio ativo com ação farmacológica que permitem a cura ou tratamento de doenças e variam entre as espécies (SANTOS; TRINDADE, 2017).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979), aproximadamente 80% da população mundial emprega o uso de plantas medicinais como opção no tratamento primário. Sendo que muitas das vezes, este é único meio terapêutico disponível em comunidades, para tratamento de enfermidades (VIANA; RAMOS, 2019). Todavia, a utilização de plantas *in natura* ou seus derivados sem orientação médica ou farmacêutica pode ocasionar sérios danos à saúde, devido à presença de componentes tóxicos em muitas espécies vegetais, contrapondo o senso comum de que por ser natural não tem prejuízos pelo seu uso (OLIVEIRA; ARAÚJO, 2007).

Alguns casos de intoxicações devido ao uso pouco cuidadoso de plantas medicinais, como a utilização da planta errada, foram registrados pelo SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), dos quais 1.728 casos de

intoxicação humana por plantas no país foram registrados (ano base 2002), onde a Região Sul foi responsável por 35,7% destes casos, sendo Porto Alegre a cidade com o maior número de registros, com sua quase totalidade na zona urbana (CAMPESATO, 2005). Um exemplo interessante sobre a toxicidade de plantas, por seu uso incorreto, pode ser observado pelo uso indevido da babosa (*Aloe vera* L.), esta planta tem ação cicatrizante, antibacteriana, antifúngica e antivirótica pela presença das antraquinonas como aloenina, barbalóina e isobarbalóina em sua composição química (MORAIS et al., 2005). Essas propriedades justificam seu uso popular, mas por causa da sua ação nefrotóxica em doses altas não deve ser usada por via oral, pois o teor de seu princípio predominante é aumentado e pode causar severa crise de nefrite aguda (MATOS, 2000).

Diante do exposto, esse trabalho visa realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais plantas medicinais tradicionalmente utilizadas no tratamento de transtornos ansiosos e caracterizá-las de forma a contribuir para o seu uso racional.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Selecionar plantas medicinais, utilizando o Memento Fitoterápico e Formulário de Fitoterápicos, que possuem indicação para transtornos de ansiedade e realizar um levantamento bibliográfico sobre a efetividade dos tratamentos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento bibliográfico utilizando as bases de dados Medline/PubMed e LILACS;
- Caracterizar as plantas medicinais de acordo com evidências de estudos clínicos e pré-clínicos sobre a sua efetividade no tratamento dos transtornos de ansiedade;
- Quantificar os artigos atribuído a cada planta medicinal.

3 JUSTIFICATIVA

A pandemia impactou severamente na saúde mental da população, uma vez que, alterou radicalmente o cotidiano da vida e trabalho das pessoas. Segundo estimativas, o número de pessoas acometidas por depressão aumentou 90% e os casos de crise de ansiedade e estresse agudo duplicou entre os meses de março e abril deste ano (FIOCRUZ, 2021).

Diante disso, há uma tendência no aumento da demanda de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos por parte da população e consequente uso indiscriminado, o qual a longo prazo poderá gerar um problema de saúde pública. Os ansiolíticos Benzodiazepínicos estão entre os medicamentos mais prescritos nos países ocidentais, no Brasil um levantamento realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) apontou que no período de janeiro a julho de 2020, em comparação com o mesmo período do ano anterior, ocorreu um crescimento de quase 14% nas vendas de antidepressivos e estabilizadores de humor (CFF, 2021).

Nesse contexto, há evidências de que existe uma média em que cada clínico possui aproximadamente 50 pacientes dependentes de benzodiazepínicos, e que destes, 50% desejam interromper a utilização e 30% acreditam que os médicos estimulam o uso da medicação. Em estudo realizado em uma das capitais da região Sul do Brasil, o consumo de ansiolíticos Benzodiazepínicos apresentou o dobro da prevalência entre as mulheres, quando comparado aos homens (AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016).

Diante disso, as plantas medicinais se apresentam como uma alternativa para auxiliar no tratamento dos transtornos ansiosos, uma vez que, no Brasil há uma forte tradição no uso destes produtos, seja pela sua rica biodiversidade que facilita o acesso a esses produtos naturais ou ainda por possuírem uma imagem de produto inofensivo. No período da pandemia, ocorreu um aumento considerável no volume de vendas e consumo de fitoterápicos em drogarias durante o período de abril a julho de 2020. Dentre esses produtos o MARACUJÁ® líquido apresentou adesão de 100% e o PASALIX® teve um aumento de 250% nas vendas durante a pandemia, enquanto o medicamento VALERIANE® obteve um aumento de 200% das vendas (PESSOLATO et al., 2021).

Diante do exposto podemos perceber uma tendência no aumento da demanda desses produtos por parte da população e consequente uso indiscriminado, o qual a

longo prazo poderá gerar um problema de saúde pública. Não obstante, também há a necessidade de produzir e disseminar conhecimento para melhor preparar os profissionais de saúde na orientação correta e racional desses produtos, em especial o farmacêutico.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE

As reações que envolvem o medo e ansiedade são mediadas pela divisão simpática do sistema nervoso autônomo e expressas por comportamentos de luta ou fuga, reflexos autônomos, secreção de corticosteroides e emoções negativas. Normalmente são respostas adaptativas a situações de perigo, entretanto, em estados ansiosos estas reações ocorrem de maneira antecipatória, independentemente de eventos externos. Há uma linha tênue entre o que é considerado “normal” e “patológico”, mas um sinal de alerta aparece quando os sintomas interferem nas atividades produtivas cotidianas (RANG et al., 2012).

A fisiopatologia da ansiedade se baseia na liberação ou inibição de mediadores neuroquímicos e está relacionada a vários neurotransmissores, sendo a serotonina (5-HT) uma das mais importantes, uma vez que, tanto o bloqueio de seus receptores quanto o bloqueio da sua síntese produzem efeitos ansiolíticos. Nesse sentido, a 5-HT exerce duplo papel na regulação da ansiedade, ansiogênico na amígdala e ansiolítico na matéria cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) (MAGRINELLI; KONKIEWITZ, 2010).

O GABA (ácido gama-aminobutírico) é outro importante neurotransmissor envolvido nos processos de ansiedade e atua como um inibidor do sistema nervoso central (SNC). A relevância do GABA nos transtornos ansiosos se demonstra no fato de que todos os ansiolíticos conhecidos facilitam sua ação. Sua ação ansiolítica parece consistir em diminuir o funcionamento de grupos neuronais do sistema límbico, inclusive a amígdala e o hipocampo, responsáveis pela integração de reações de defesa contra ameaças de dano ou perda, ou, ainda, evocadas por situações novas (MAGRINELLI; KONKIEWITZ, 2010).

4.2 TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

De modo geral, o tratamento dos transtornos ansiosos compreende uma abordagem multimodal, incluindo a psicoterapia, principalmente a terapia cognitivo-comportamental (TCC), farmacoterapia a qual incluem os Benzodiazepínicos, que atuam nos receptores GABA e antidepressivos, como os inibidores seletivos de

recaptação de serotonina (ISRS) (SUS-SC, 2015; RANG et al., 2012). Sobre os Benzodiazepínicos, apesar de serem fármacos ansiolíticos potentes, apresentam a desvantagem de produzir efeitos adversos como amnésia, sonolência, confusão e de induzir a tolerância e dependência física, além de serem classificados como fármacos de abuso (RANG et al., 2012).

Não obstante, as plantas medicinais se apresentam como um potencial prático, integrativo e complementar, no entanto, sua utilização nos transtornos de ansiedade, ainda é escassa na atenção primária. Um possível fator é a não disponibilidade via SUS, conforme observado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que apesar de possuir 12 medicamentos fitoterápicos em sua listagem nenhum possui indicação para transtorno de ansiedade, conseqüentemente podendo desestimular a prescrição (ZENI et al., 2021).

4.3 HISTÓRICO DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL

Desde o século XVI, com o primeiro boticário brasileiro, o Jesuíta José de Anchieta, e a autorização para as primeiras Boticas em 1640 os medicamentos comercializados eram em sua maioria plantas medicinais, tais como a rosa (*Rosa sp.*), o sene (*Cassia angustifolia*), a manacá (*Brunfelsia uniflora*), a ipeca (*Psychotria ipecacuanha*) e a copaíba (*Copaifera langsdorffii*). No entanto, a 1ª Farmacopeia Brasileira foi publicada somente em 1926, a qual era conhecida como “Farmacopeia Verde”, abrangendo descrições macro e microscópicas de 183 espécies de plantas medicinais brasileiras (CRF-SP, 2019).

No âmbito legislativo, o Brasil só elaboraria regras específicas para fitoterápicos a partir de 1967, com a portaria nº 22 de 30 de outubro, em que se estabelece normas para preparações fitoterápicas. Nos anos subsequentes e com os avanços tecnológicos novas normas foram adicionadas e/ou atualizadas, até que em 2006 foram implementadas a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). Este foi um período significativo, pois diversas mudanças ocorreram na regulação de plantas medicinais e fitoterápicos para melhor adequar os conceitos de plantas medicinais, drogas vegetais notificadas, medicamentos fitoterápicos manipulados e industrializados (CARVALHO et al, 2012).

Deste modo, os conceitos de droga vegetal e medicamento fitoterápico são divergentes, embora tenham a planta medicinal como matéria prima. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26/2014, as drogas vegetais são plantas medicinais, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada e que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem. Todavia, os medicamentos fitoterápicos são os obtidos com uso exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade.

Atualmente ainda é abundante a utilização de plantas medicinais na medicina popular, baseada na tradição familiar, embora a medicina alopática já esteja bem estabelecida com diversos avanços tecnológicos. Diversos motivos colaboram para este cenário, dentre os quais destacam-se as reações adversas provocadas pela utilização prolongada de medicamentos industrializados, a dificuldade de acesso a serviços de saúde primários a populações de baixa renda, o aumento no consumo de produtos naturais e uma maior adesão da população a práticas da medicina integrativa em saúde (CRF-SP, 2019).

Constitui uma essencial estratégia, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), abranger uma diversidade de alternativas terapêuticas aos seus usuários. Neste contexto, garantir o acesso, segurança, eficácia e qualidade de plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia estabelece uma melhoria na atenção à saúde da população e à inclusão social (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Não obstante, há a presunção por parte da população menos esclarecida de que plantas medicinais só possuem benefícios e nenhum malefício, haja visto sua origem natural. Esta suposição, que vem sendo transmitida de geração em geração sem qualquer embasamento científico, promove o uso inadequado e indiscriminado e agrava possíveis riscos sobre os potenciais efeitos tóxicos, até mesmo em associações com medicamentos de uso corrente (CRF-SP, 2019).

4.4 PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS ANSIOSOS

4.4.1 *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke

Figura 1 – Folhas de *Aloysia polystachya*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como aloisia, burrito ou erva Luiza. Pertence à família Verbenaceae, originária da Argentina, ocorre em regiões subtropicais da América do Sul, principalmente no Paraguai, Bolívia e no norte da Argentina. Suas principais indicações são: ansiolítica, sedativa e antifúngica (PEREIRA et al., 2011; FERRO; PEREIRA, 2018; PEREIRA et al., 2020).

É uma planta aromática, subarborescente, com até 1,5 m de altura, apresenta ramos finos e quebradiços, esbranquiçados e decumbentes, de porte ereto quando jovem e semiprostrado e prostrado quando adulta; folhas alternadas (raramente opostas), pecioladas, pequenas, com 3 cm de comprimento, de cor verde claro; as flores são numerosas e de cor branca (FERRO; PEREIRA, 2018; PEREIRA et al., 2011).

4.4.2 *Citrus aurantium* L.

Figura 2 – Fruto de *Citrus aurantium*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como laranja amarga, laranja-da-terra ou laranja azeda e pertence à família Rutaceae. É nativa do Sudeste asiático, bem aclimatada no Brasil, sendo muito cultivada em pomares domésticos. Suas principais indicações são: ansiolítica, digestiva, antitérmica, analgésica, expectorante, antisséptica oral, diurética e anti-hipertensiva (PEREIRA et al., 2014; PEREIRA, 2017; LORENZI; MATOS, 2008).

Árvore perenifólia, de 4 a 6 m de altura, com inúmeros espinhos e copa globosa; as folhas são simples, alternas, elípticas, aromáticas, pecioladas, glabras, verde-escura, de 5 a 10 cm de comprimento; as flores são brancas, perfumadas, reunidas em pequenas cimeiras axilares; os frutos são globosos tipo baga, medindo de 7 a 9 cm de diâmetro, com casca grossa e áspera, de cor amarelo-alaranjada, sabor amargo e com muitas sementes (MATOS, 1997).

4.4.3 *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf

Figura 3 – Arbusto de *Cymbopogon citratus*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como capim-cidreira, capim-santo, capim-limão ou capim-cidrô. Pertence à família Poaceae e é originária da Índia, ocorre em todo Brasil, à beira de estradas ou cultivada, adaptando-se muito bem ao clima quente. Suas principais indicações são: analgésica, antiespasmódica, hipotensora, antigripal, analgésica, ansiolítica, antimicrobiana, diurética, sudorífica, antitérmica, antidislipidêmica, antifúngica e repelente de insetos (PEREIRA, 2017; LORENZI; MATOS, 2008; WEDLER, 2017).

É uma planta herbácea, cespitosa, estolonífera, perene, cresce cerca de 0,6 a 1,5 m de altura e forma touceiras de perfilhos ao nível do solo. Possui caule rizomatoso, muito ramificado, escuro, curto, semi-subterrâneo e palhoso. As folhas são verde-grisáceo, longas, lineares, estreitas, alternas, bordos lisos e cortantes (GILBERT et al., 2005; LORENZI; MATOS, 2008).

A planta contém um óleo rico em inúmeros alcoóis, ácidos voláteis, aldeídos, cetonas, ésteres, terpenos. O citral, compostos pelos isômeros neral e geranial, é responsável pelo odor de limão e é o composto majoritário, juntamente com geraniol e mirceno. Entre os constituintes fixos da parte aérea, encontram-se substâncias alcaloídicas, hexacosanol, triacontanol, sitosterol, flavonóides, além de dois triterpenóides isolados da cera que recobre as folhas, uma cetona (cimbopogona) e um álcool (cimbopogonol) (HDPM, 2020a).

4.4.4 *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth

Figura 4 – Arvore de *Erythrina mulungu*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como mulungu, corticeira, amansa-senhor, árvore-de-coral ou capa-homem e Pertence à família Fabaceae. Nativa da parte central do Brasil, ocorre na Mata Atlântica e matas ciliares do Cerrado, desde São Paulo e Mato Grosso do Sul, até Tocantins e Bahia. Muito cultivada como planta ornamental na arborização de parques e jardins. Suas principais atividades são: ansiolítica, sedativa, calmante, hipnótica, relaxante muscular, hipotensora, hepatoprotetora, hipoglicemiante suave, anti-inflamatória (LORENZI; MATOS, 2008; ESKE; TRENTINI, 2001).

Árvore de 10 a 14 m de altura, muito ramificada, de copa arredondada, decídua, heliófita, tronco tortuoso, revestido por casca corticosa e fissurada, avermelhada e aculeada. Tem folhas alternas, compostas trifolioladas, pecioladas. As flores reunidas em panículas terminais, grandes e de cor vermelha e os frutos tipo vagem, coriáceos, deiscentes, achatados, manchadas de vermelho e preto (LORENZI; MATOS, 2008; DURIGAN et al., 2004).

4.4.5 *Lavandula angustifolia* Mill.

Figura 5 – Ilustração do ramo de *Lavandula angustifolia*



Fonte: Ilustração: *Lavandula angustifolia*. Familiar garden flowers, London; Cassell, 1907.

Lavandula é o gênero de plantas da família Lamiaceae que abrange várias espécies popularmente conhecidos como lavanda e alfazema. Originárias do velho mundo, lavandas nativas são encontradas nas Ilhas Canárias, norte e oeste da África, sul da Europa e no Mediterrâneo, Arábia e Índia.

São plantas terapêuticas e aromáticas de pequeno porte ou subarbustos, perpétuas e anuais. Cada espécie apresenta propriedades diferentes devido composições químicas únicas e características, por isso ao procurar pelo famoso efeito relaxante e ansiolítico, é importante saber identificar a mais adequada.

A mais famosa das lavandas é a *Lavandula angustifolia* ou popularmente lavanda verdadeira, lavanda inglesa ou lavanda francesa. Sua composição química apresenta principalmente ésteres e álcoois e se destaca por quase não conter cânfora - o que a torna muito especial e a mais relaxante (EB, 2020).

4.4.6 *Matricaria chamomilla* L.

Figura 6 – Flores de *Matricaria chamomilla*



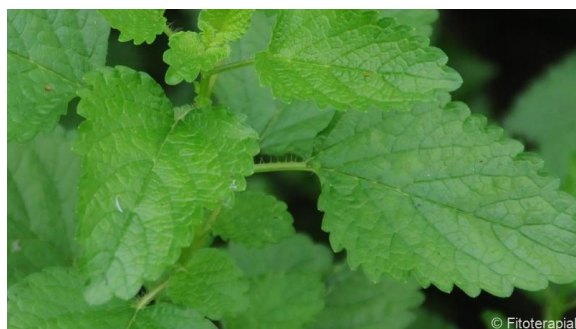
Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como camomila, camomila-romana, maçanilha ou matricária. Pertence à família Asteraceae. Originária da Região Mediterrânea (Europa), encontra-se bem aclimatada em algumas regiões da Ásia, América do Norte e Sul do Brasil. É amplamente cultivada nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Suas principais indicações são: antiespasmódica, digestiva, gastroprotetora, anti-inflamatória, analgésica, antitérmica, antisséptica, cicatrizante, antiviral, antifúngica, bacteriostática, antialérgica, sedativa, ansiolítica (FERRO; PERERIRA 2018; LORENZI; MATOS, 2008; GARCÍA; SOLÍS, 2016).

Planta herbácea, aromática, de 0,3 a 1 m de altura, caule ereto a prostrado, ramificado, cilíndricos, glabro. As folhas são alternas, bi a tripinatissectas, com lacíneas linear-filiformes, verde-claros e lisos na face ventral. As flores radialmente simétricas, terminais, penduculadas e longas, com várias flores tubulares centrais, hermafroditas, de cor amarela e 12 a 20 flores liguladas marginais, femininas, de cor branca, com brácteas ovais ou lanceoladas, de margem escariosa acastanhada a acinzentada, possui receptáculo oco sendo uma das particularidades que a distingue de outras espécies similares, como a camomila-romana. Os frutos são tipo aquênio, pequenos, obovoide, discretamente achatados lateralmente e nervurados, de cor parda e sem papilho (LORENZI; MATOS, 2008; FERRO; PERERIRA, 2018).

4.4.7 *Melissa officinalis* L.

Figura 7 – Folhas de *Melissa officinalis*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como melissa, cidreira, erva-cidreira verdadeira, cidrilha ou chá-da-França. Pertence à família Lamiaceae. Originária das regiões do Mediterrâneo Oriental, Ásia Ocidental, Sul da Europa, Cáucaso e Norte do Irã, naturalizada nos Estados Unidos e encontra-se bem adaptada no Brasil. Cresce espontaneamente em áreas montanhosas e sub-montanhosas, muito cultivada para

fins medicinais e alimentícios. Suas principais indicações são: sedativa, ansiolítica, antidepressiva, antioxidante, antiepiléptica, antimicrobiana (BRANDÃO, 2009).

Planta melífera, herbácea, ereta ou de ramos ascendentes, perene, muito aromática (odor de limão quando esmagada), entouceirada, com 0,3 a 1,5 m de altura. Possui caules quadrangulares, muito ramificados, geralmente glabros e folhas membranáceas, rugosas, ovais, aguda no ápice e arredondada a cordada na base. As flores são pequenas, de cor branca a creme, bilabiadas, em racemos axilares, de forma campanulada. Os frutos compostos de quatro aquênios ovais, lisos, castanho escuro a preto, com cerca de 1 a 1,5 mm de comprimento (FERRO; PERERIRA, 2018).

4.4.8 *Passiflora incarnata* L.

Figura 8 – Flor de *Passiflora incarnata*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Conhecida popularmente como flor da paixão, maracujá-silvestre, maracujá-guaçu ou passiflora. Pertence à família Passifloraceae. Nativa do Continente Americano, desde o sudeste dos Estados Unidos até a Argentina e Brasil. Ocorre também na Europa, Ásia, África e Austrália onde é cultivada para fins ornamentais e medicinais. Suas principais indicações são: sedativa (calmante), antidepressiva, ansiolítica, hipnótica suave, antiespasmódica (GARCÍA; SOLÍS, 2016; LORENZI; MATOS, 2008).

Planta herbácea, liana, perene, pouco vigorosa, de caule inicialmente angular, depois arredondado, cinza-esverdeado ou acastanhado, lenhoso, oco. As folhas são simples, alternadas, verdes ou marrom-esverdeadas, profundamente trilobadas, possui numerosas gavinhas finas, lisas, cilíndricas e em espiral, que crescem nas axilas das folhas. Possui flores hermafroditas, aromáticas, solitárias, pedunculadas, constituídas por 5 sépalas duras, de coloração verde (externo) e branca (interno), 5

pétalas brancas a vermelho-claro, e uma corola secundária no interior das pétalas, dispostas em raios em torno do eixo da flor, de coloração branco (interior) e roxo (externo). Os frutos são ovalados e achatados, de cor verde quando imaturo e vermelho-amarelado quando maduro, com poupa branca e possui várias sementes achatadas, amarelo-acastanhadas, com arilo suculento (LORENZI; MATOS, 2008).

4.4.9 *Piper methysticum* G. Forst.

Figura 9 – Arbusto de *Piper methysticum*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

Os nomes mais populares são Kava-kava, kava, pimenta-embriagante, kawa-kawa, opu, makea, liwa e papa (Hawaii) e wati (Nova Guiné). É nativo da Oceania, em especial dos estados e das Ilhas de Papua e Nova Guiné, Nova Caledônia, Vanuatu, Fidji, Samoa, Tahiti, Ilhas da Micronésia e Hawaii.

É um arbusto dióico, ereto, trepador, perene, medindo de 2 a 3 metros de altura. Folhas grandes e rígidas, cordiforme, profundamente cortadas na base. Contém inúmeras flores pequenas que se arranjam em cachos tipo espigas, com 3 a 9 cm de comprimento. A parte central do rizoma é bastante porosa, com feixes lenhosos e finos, que são torcidos de forma irregular e separados por raios medulares, dando origem a malhas sob a casca. O caule é subterrâneo do tipo rizoma, podendo pesar até 10 kg, ramificado, suculento, com várias raízes, cor negro-acinzentado por fora e esbranquiçado no interior (HDPM, 2020b).

A parte utilizada é o rizoma seco. Ao mastigar o rizoma de kava-kava provoca dormência na língua e salivação. As raízes são constituídas por lactonas chamadas kavalactonas ou kavapironas. Outros compostos são kawain, methysticin, dihydrokawain, dihydromethysticin, methoxyyangonin e desmetoxy-yangonin. Possuem também mucilagens, óleo essencial, alcalóide piperidínico (pipermetistina) e glicídeos (HDPM, 2020b)

4.4.10 *Valeriana officinalis* L.

Figura 2 – Flores de *Valeriana officinalis*



Fonte: Fitoterapia Brasil, 2023

A valerina (como é mais conhecida) é utilizada como sedativo e para auxiliar no sono. A planta pertence à família Valerianaceae, e pode medir até 1,5m de altura. Possui folhas dispostas em formato de rosa, com sabor extremamente amargo. Suas raízes ao serem descascadas desprendem um odor desagradável característico e suas flores são pequenas e numerosas de coloração rosada. É originária da Europa e oeste asiático, cresce em terrenos baixos e arenosos, lugares úmidos e ao redor de montanhas (PATOCKA; JAKL, 2010).

A raiz e os rizomas (caules subterrâneos) da valeriana (*Valeriana officinalis*) contêm seus ingredientes ativos, incluindo valepotriatos e óleos odoríferos (SHANE-MCWHORTER, 2023).

5 METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa, caracterizada pelo agrupamento de estudos com diferentes abordagens metodológicas, a qual possibilita a síntese de resultados, principalmente, de forma sistemática. Essa revisão é realizada por meio da formulação do problema, coleta, avaliação, análise, interpretação e finalmente divulgação dos dados coletados (SOARES et al., 2014).

5.2 COLETA DOS DADOS

A coleta de dados foi realizada entre os meses de abril e maio de 2023, nas bases de dados Medline/PubMed e LILACS. Para a estratégia de busca dos artigos, foram utilizados os nomes científicos das plantas e os descritores registrados nos “Descritores em Ciências da Saúde trilingue” (DeCs) e “Medical Subject of Health” (MeSH): “Medicinal Plants”, “Anxiety Disorders” e “Anxiety” conectados pelos operadores booleanos “AND” e “OR” e suas variações, em três idiomas: português, inglês e espanhol.

5.3 ANÁLISE E SELEÇÃO DOS DADOS

Foram selecionadas plantas medicinais com indicações para auxiliar no tratamento de transtornos de ansiedade e que possuem monografias descritas no “Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, 2016, 1ª edição” e no “Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2021, 2ª edição”. Por conseguinte, quatorze plantas medicinais foram incluídas neste estudo: *Actaea racemosa* L. (Cimicifuga); *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Aloisia); *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm (Colônia); *Citrus aurantium* L. (Laranja-amarga); *Crataegus monogyna* Jacq.; *Crataegus rhipidophylla* Gand.; *Crataegus laevigata* (Poir.) DC.; *Crataegus pentagyna* Waldst. & Kit. ex Willd.; *Crataegus nigra* Waldst. & Kit. e *Crataegus azarolus* L. (Cratego); *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (Capim-santo); *Erythrina mulungu* Benth. (Mulungu); *Lavandula angustifolia* Mill. (Alfazema e Lavanda); *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Erva-cidreira de arbusto

e Lúpia); *Matricaria chamomilla* L. (Camomila); *Melissa officinalis* L. (Melissa); *Passiflora incarnata* L. (Maracujá); *Piper methysticum* G. Forst (Kava); *Valeriana officinalis* L. (Valeriana).

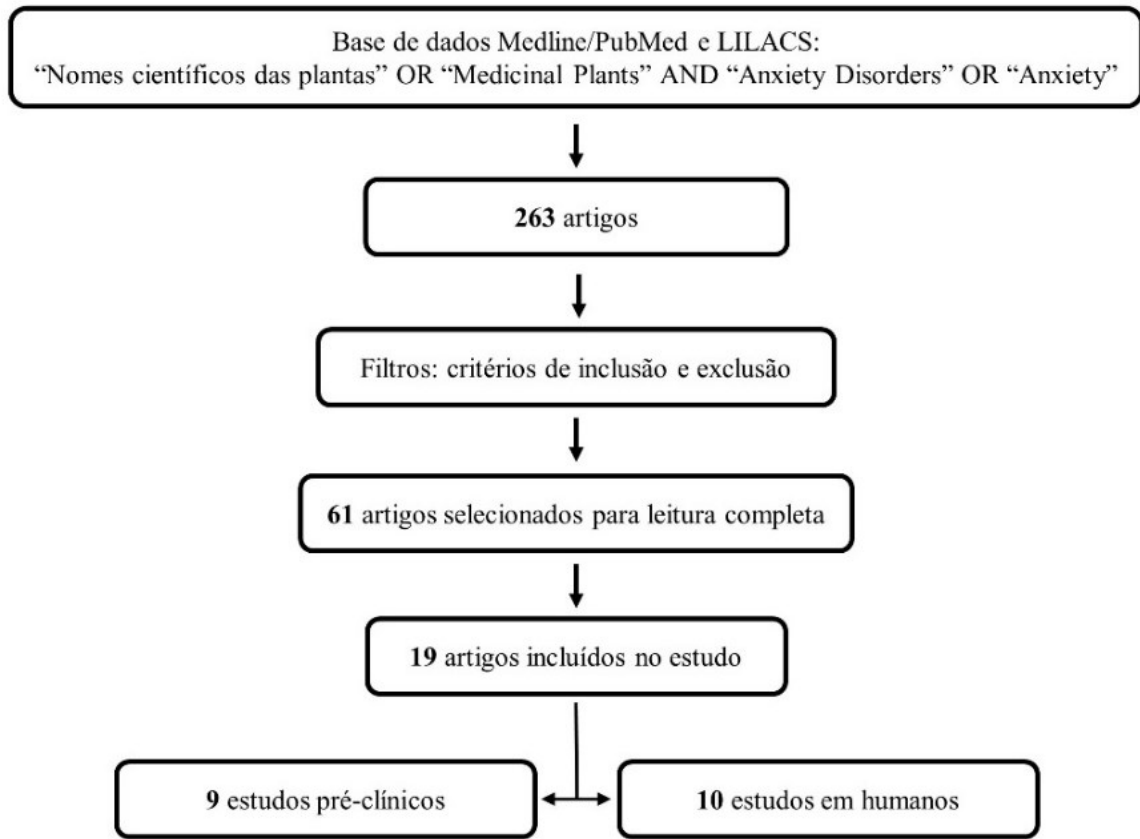
A partir dessa seleção, os artigos foram filtrados por meio de leitura prévia do título e resumo e utilizou-se como critérios de inclusão: desenho do estudo/artigos primários (estudos pré-clínicos, clínicos ou observacionais) disponíveis na íntegra, publicados nos últimos cinco anos (2018 a 2023) nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem o efeito ansiolítico das plantas medicinais selecionadas. Foram excluídos artigos repetidos entre as bases de dados, estudos de revisão ou que não abordassem o uso das plantas medicinais na temática em questão. Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra para extração dos dados.

6 RESULTADOS

Obteve-se um total de 263 artigos como resultado à pesquisa nas bases de dados, dos quais 238 estudos foram provenientes do Medline/PubMed e 25 estudos proveniente do LILACS. Em seguida, de acordo com a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 202 artigos, conforme a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Nesse sentido, foram excluídos artigos repetidos entre as bases de dados, estudos de revisão, estudos sobre plantas medicinais não incluídas neste estudo e ainda os estudos que não abordassem o uso das plantas medicinais na temática em questão.

Consequentemente, 61 artigos foram previamente selecionados para leitura na íntegra. Destes, foram excluídos 22 artigos que tratavam sobre aromaterapia; 2 artigos que não puderam ser obtidos completos; e 18 artigos foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Deste modo, 19 artigos foram selecionados para compor o presente estudo. O fluxograma da seleção e aplicação dos critérios está apresentado na Figura 11.

Figura 11 – Metodologia utilizada para a seleção dos artigos



Fonte: Elaborada pela autora

Dos 19 artigos selecionados no estudo, 9 abordaram estudos pré-clínicos, os quais 7 foram aplicados em roedores e 2 em peixes, e 10 estudos foram realizados em humanos, sendo este último categorizado e dividido entre: 4 ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo cego; 2 ensaios clínicos controlados, randomizados e triplo cego; 2 ensaios clínicos controlados e randomizados; 1 ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo cego; e 1 estudo observacional aberto e multicêntrico. Além disso, as plantas medicinais cimicifuga, colônia, cratego e erva-cidreira não obtiveram nenhum estudo incluído dentro dos critérios adotados.

Nos estudos pré-clínicos com roedores, as metodologias aplicadas para avaliar as possíveis características ansiolíticas das plantas medicinais incluíram principalmente a avaliação de comportamentos ansiosos, de interação social e da atividade motora espontânea. Neste sentido, foram utilizados os testes do labirinto em cruz elevado, teste do nado forçado, teste de campo aberto, alodinia térmica (teste da acetona), teste de bolinhas de gude, teste de alimentação suprimida de novidade e teste de transição claro/escuro.

Sobre os estudos pré-clínicos utilizando peixes-zebra, estes tiveram sua atividade ansiolítica analisadas por meio do teste de tanque novo (TTN), do teste de caixa claro-escuro (CCE) e avaliação do cardume, preferência social e testes de agressividade.

A eficácia das plantas medicinais nos estudos realizados em humanos foram verificadas de acordo com diversos questionários e escalas cientificamente validadas, destacando-se a Escala para Ansiedade de Hamilton (HAM-A, do inglês *Hamilton Anxiety Rating Scale*), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI, do inglês *Beck Anxiety Inventories*), o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI, do inglês *State-Trait Anxiety Inventory*), a Escala de Ansiedade Generalizada (GAD7, do inglês *General Anxiety Disorder-7*), a Escala de Ansiedade Odontológica (DAS, do inglês *Dental Anxiety Scale*). E para avaliação de atividade antidepressiva foram utilizadas principalmente a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS, do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI, do inglês *Beck depression inventory*). A caracterização dos principais tópicos abordados nos estudos selecionados encontra-se resumidamente no quadro 1.

Quadro 1 – Principais tópicos abordados nos artigos utilizados na revisão.

Espécie / Nome popular	Forma de uso/ Posologia	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo	Estudo realizado em:	Referência
<i>Passiflora incarnata</i> L. / Maracujá	Extrato seco em dose fixa diária variando de 200 mg a 600 mg.	Investigar a eficácia da planta como uma ferramenta na redução do uso indevido de BDZ	Ensaio clínico controlado randomizado fase II	Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de ansiedade ou depressão e em uso crônico de BDZs.	Zanardi et al. (2023)
	500 mg de <i>P. incarnata</i> (2 cápsulas de 250 mg)	Comparar os efeitos de <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Erythrina mulungu</i> e midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores	Ensaio clínico randomizado controlado triplo cego	Pacientes que necessitaram da extração de um terceiro molar inferior impactado	Cunha et al. (2021)
<i>Erythrina mulungu</i> Benth. / Mulungu	500 mg de <i>E. mulungu</i> (2 cápsulas de 250 mg, Matusa®)				
<i>Piper methysticum</i> G. Forst / Kava	Extrato bruto de 10 a 400 mg/kg/dia por gavagem em um volume de 5 mL/kg	Avaliar o efeito de tratamento com extrato de Kava sobre as isoformas MAO-A e MAO-B em diferentes estruturas cerebrais de camundongos e as mudanças comportamentais.	Estudo pré-clínico in vivo e in vitro	Camundongos albinos Swiss machos	Krum et al. (2022)
	Cápsulas de Kavasedon 67 - 125 mg semilíquido	Fornecer informações sobre os benefícios potenciais e a segurança da kava em pacientes com sintomas de “ansiedade nervosa, tensão e inquietação”	Estudo observacional prospectivo aberto, multicêntrico	Pacientes com sintomas de ansiedade nervosa, tensão e inquietação	Kuchta et al. (2021)

Quadro 1 – Principais tópicos abordados nos artigos utilizados na revisão.

(Continuação)

Espécie / Nome popular	Forma de uso/ Posologia	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo	Estudo realizado em:	Referência
<i>Piper methysticum</i> G. Forst / Kava	Imersão por 20 minutos na água com extrato de raízes de kava em pó e kavalactonas pura nas concentrações de 10, 20 e 50 mg/L.	Avaliar os efeitos da exposição aguda e crônica a kava e kavalactonas na ansiedade, agressividade e sociabilidade, bem como em suas respostas neuroquímicas, neuroendócrinas e genômicas	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Zebrafish adultos	Wang et al. (2020)
	Extrato aquoso de raiz de Kava seca em forma de comprimido (120 mg de kavalactones 2x dia)	Avaliar a eficácia e segurança de Kava no tratamento da TAG e determinar se o transportador de ácido gama-aminobutírico (SLC6A1) polimorfismos de nucleotídeo único foram moderadores da resposta	Ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Participantes ansiosos não medicados com transtorno de ansiedade generalizada diagnosticado	Sarris et al. (2020)
<i>Valeriana officinalis</i> L. / Valeriana	Extrato hidroalcoólico de 400mg/kg/dia por gavagem	Investigar os efeitos de valeriana sobre as características dos fusos do sono, da ansiedade e em condições de dor crônica.	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Ratos Wistar machos	Soltani et al. (2021)
	Extrato aquoso de valeriana 500, 1.000 ou 2.000 mg/kg/dia por gavagem oral	Investigar os efeitos do tratamento com valeriana em ratas pós-parto sobre os cuidados maternos, toxicidade e composição do leite	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Ratas Wistar pós-parto	Carvalho et al. (2021)
	100 mg de valeriana por via oral 60 minutos antes dos procedimentos	Avaliar a eficácia de valeriana para controlar a ansiedade durante a extração do terceiro molar inferior em comparação com midazolam	Estudo prospectivo, randomizado, de boca dividida, cruzado, duplo-cego	Pacientes ansiosos com indicação de extração bilateral de terceiros molares inferiores	Farah et al. (2019)
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf / Capim-santo	Extrato bruto hidroalcoólico (E1) e óleo essencial (OE)	Avaliar as propriedades ansiolíticas do OE, E1 e seus principais constituintes (CIT e RGE) e explorar os mecanismos envolvidos na ansiólise dessas amostras	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Zebrafish adultos	Mendes-Hacke et al. (2020)

Quadro 1 – Principais tópicos abordados nos artigos utilizados na revisão.

(Continuação)

Espécie / Nome popular	Forma de uso/ Posologia	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo	Estudo realizado em:	Referência
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf / Capim-santo	Extrato aquoso das folhas de <i>Cymbopogon citratus</i> em 25, 50 e 100 mg/kg/dia	Descrever os efeitos da planta sobre convulsões, comportamentos do tipo ansiedade e interação social	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Camundongos Swiss machos	Umukoro et al. (2019)
<i>Matricaria chamomilla</i> L. / Camomila	Cápsulas de extrato de camomila 500 mg 3x ao dia	Examinar o suposto efeito antidepressivo da camomila em indivíduos com TAG com ou sem depressão comórbida e atividade ansiolítica semelhante em ambos os subgrupos	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Paciente com diagnóstico primário de DSM IV-TR de TAG com e sem depressão comórbida	Amsterdam et al. (2020)
<i>Melissa officinalis</i> L. / Melissa	Extrato da folha de <i>Melissa officinalis</i> , extrato da casca de <i>Magnolia officinalis</i> e L-teanina administrados no volume de 10 mL/kg por gavagem	Investigar a possível atividade ansiolítica e antidepressiva de uma combinação fixa de L-teanina, <i>M. officinalis</i> e <i>M. officinalis</i> (TMM) e avaliar como as múltiplas modulações de diferentes sistemas fisiológicos podem contribuir para a redução dos transtornos de humor	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Camundongos CD1 machos	Borgonetti et al. (2020)
	Extrato hidroalcoólico de 50, 75 e 150 mg/kg/dia	Avaliar os efeitos da planta em comportamentos do tipo ansioso e depressivo, estresse oxidativo e marcadores de apoptose	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Camundogos BALB/c albinos machos	Ghazizadeh et al. (2020)
	3 cápsulas de 500 mg de tratamento (contendo 1.000 mg de Melissa <i>officinalis</i> mais 400 mg de <i>Nepeta menthoides</i>)	Avaliar o efeito de uma combinação de <i>M. officinalis</i> e <i>N. menthoides</i> sobre a gravidade da insônia e sobre ansiedade e depressão para insones.	Ensaio randomizado controlado por placebo	Pacientes diagnóstico de insônia, depressão e ansiedade	Ranjbar et al. (2018)
	3 cápsulas de 1g/dia	Determinar os efeitos da suplementação de MO na depressão, ansiedade, estresse e distúrbios do sono em pacientes com angina crônica estável	Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo	Pacientes com angina crônica estável	Haybar et al. (2018)

Quadro 1 – Principais tópicos abordados nos artigos utilizados na revisão.

(Conclusão)

Espécie / Nome popular	Forma de uso/ Posologia	Objetivo do estudo	Tipo de Estudo	Estudo realizado em:	Referência
<i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke / Aloisia	Cápsulas contendo folhas de <i>A. polystachya</i> em pó 300 mg, 2x dia	Testar a hipótese de que o fitoterápico é superior ao placebo para o tratamento de sintomas relacionados à ansiedade	Ensaio clínico de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Adultos com auto-relato de sintomas de ansiedade	Carmona et al. (2019)
<i>Citrus aurantium</i> L. (Laranja-amarga)	Óleo essencial de <i>Citrus aurantium</i> L. (CEO) 250, 500 e 1.000 mg/kg/dia	Avaliar o potencial ansiolítico de um complexo de inclusão CEO/2-hidroxi-propil-β-ciclodextrina (HP-β-CD)	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Camundongos machos albinos Swiss	Chaves Neto et al. (2020)
	Cápsulas contendo extrato de flores de laranja amarga de 500mg/dia	Comparar os efeitos da lavanda e da laranja amarga na ansiedade em mulheres na pós-menopausa.	Ensaio clínico controlado, randomizado e triplo-cego	Mulheres na pós-menopausa	Farshbaf-Khalili et al. (2018)
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (Alfazema e Lavanda)	Cápsulas contendo extrato de flores de lavanda de 500mg/dia				

Fonte: Elaborada pela autora

6.1 EFETIVIDADE DO TRATAMENTO

6.1.1 *Aloysia polystachya* – Aloisia

Carmona et al. (2019) testou a planta em pacientes com autorrelatos de ansiedade e inferiu que a administração de folhas em pó de *Aloysia polystachya*, rica em acteoside, carvone e limonene, à adultos com sintomas de ansiedade foi significativamente superior ao placebo na diminuição dos scores HAM-A após 8 semanas. Apesar do resultado ser promissor, a pesquisa teve algumas limitações, dentre as quais, o tamanho limitado da amostra, embora tenha alcançado o tamanho planejado da amostra, é necessário um grande estudo de fase 3; alta taxa de abandono, pois muitos pacientes desistiram do tratamento, dos quais 46% (13 pacientes) foram do grupo de Intervenção e 38% (10 pacientes) do grupo placebo. Dentre as razões pela desistência estão a ineficácia ou agravamento dos sintomas, as quais foram semelhantes em ambos os grupos; as mulheres incluídas no estudo não tiveram seu estado reprodutivo/hormonal avaliado e os resultados obtidos nesse estudo não podem ser generalizados para pacientes com transtornos psiquiátricos mais complexos.

6.1.2 *Citrus aurantium* - Laranja-amarga

Dois estudos foram selecionados sobre o *Citrus aurantium*. Chaves Neto et al. (2020) observou resultados satisfatórios do efeito ansiolítico do óleo essencial de *C. aurantium* complexado em 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) em camundongos.

Em testes realizados em mulheres na pós-menopausa que receberam cápsulas contendo 500 mg de pó de *C. aurantium*, Farshbaf-Khalili et al. (2018) relatou que o extrato de flores dessa planta reduziu significativamente os scores médios de estado de ansiedade quando comparado ao grupo controle. O ponto forte deste estudo incluiu a alocação aleatória dos participantes para evitar viés de atribuição e o uso de mascaramento triplo para reduzir o risco de vieses de seleção e relato, bem como tamanho de amostra (n=104) adequado para detectar melhorias moderadas na ansiedade.

Em relação as limitações dessa pesquisa devem-se destacar que todas as respostas dadas pelas mulheres foram assumidas como correto, no entanto, é possível que exista erros de informações autorrelatadas. Além disso, incluiu-se mulheres com scores de ansiedade leve e moderada neste estudo, uma vez que, mulheres com ansiedade severa podem precisar de outras intervenções e isso provavelmente levou a um efeito mínimo do tratamento. Além do mais, outros impasses residuais foram possíveis devido a coleta inadequada de dados sobre fatores que poderiam ter afetado a ansiedade como, índice de massa corporal, estresse, etc. A laranja amarga não impôs riscos graves à saúde, pois os efeitos colaterais foram leves e transitórios tais como náusea (4,2%), palpitações (4,2%) e cefaleia (2,1%) e no grupo controle, náuseas (10,4%), palpitações (2,1%) e cefaleia (6,3%).

6.1.3 *Cymbopogon citratus* - Capim-santo

Apenas estudos pré-clínicos foram obtidos para o *Cymbopogon citratus*. Mendes-Hacke et al. (2020) constatou uma redução estatisticamente significativa da ansiedade e um provável envolvimento dos receptores GABA_A em peixes-zebra. Enquanto, Umukoro et al. (2019) demonstrou que *C. citratus* induziu efeito ansiolítico, redução da atividade motora espontânea e interação social por meio de testes comportamentais em camundongos.

6.1.4 *Erythrina mulungu* – Mulungu

Um ensaio clínico com o fitoterápico de *Erythrina mulungu*, realizado por Cunha et al. (2021), não foi eficaz em controlar a ansiedade em procedimentos de extração odontológicos. Foram avaliados 200 pacientes divididos em 4 grupos (n=50). Os pacientes receberam *P. incarnata* (duas cápsulas de 250 mg, Matusa®), midazolam (duas cápsulas de 7,5 mg), 500 mg de *E. mulungu* (duas cápsulas de 250 mg, Matusa®) ou placebo (amido, duas cápsulas), respectivamente. Apesar de ser um estudo cruzado em que os pacientes receberam mulungu e placebo, os pacientes foram comparados com base nos efeitos do mulungu e do placebo, o que pode ter levado a diferenças exacerbadas. Esse tipo de equívoco pode estar relacionado ao uso do placebo como grupo controle quando já existem medicamentos eficazes como

o midazolam, o qual também fazia parte da pesquisa e obteve resultados positivos na redução da ansiedade durante o estudo. Além disso, uma das questões ou limitações foi que a incidência de amnésia anterógrada e outros efeitos colaterais que não foram avaliados durante a execução da pesquisa.

6.1.5 *Lavandula angustifolia* – Lavanda

De acordo com Farshbaf-Khalili et al. (2018), *Lavandula angustifolia* reduziu expressivamente os scores médios de ansiedade em comparação ao grupo controle, em mulheres na pós-menopausa que receberam cápsulas contendo 500 mg de pó de lavanda, duas vezes ao dia. O ponto forte do estudo incluiu a alocação aleatória dos participantes para evitar viés de atribuição e o uso de mascaramento triplo para reduzir o risco de vieses de seleção e relato, bem como tamanho de amostra (n=104) adequado para detectar melhorias moderadas na ansiedade.

A pesquisa teve algumas limitações tais como assumir como correto todas as respostas dadas pelas mulheres, no entanto, podem existir erros das informações autorrelatadas; a inclusão de mulheres com scores de ansiedade leve e moderada foi outra limitação, uma vez que, mulheres com ansiedade severa podem precisar de outras intervenções e isso provavelmente levou a um efeito mínimo do tratamento. Além do mais, houve impasses residuais devido a coleta inadequada de dados sobre fatores que poderiam ter afetado ansiedade como, índice de massa corporal, estresse, etc. A lavanda não impôs riscos graves à saúde, pois os efeitos colaterais foram leves e transitórios tais como náuseas (8,2%), palpitações (4,4%) e cefaleia (4,1%) e no grupo controle, náuseas (10,4%), palpitações (2,1%) e cefaleia (6,3%).

6.1.6 *Matricaria chamomilla* – Camomila

Amsterdam et al. (2020), utilizando um fitoterápico de *Matricaria chamomilla*, contendo 500 mg (totalizando 1.500 mg diários) administrada por oito semanas com dosagem fixa-flexível para 179 pacientes, notou uma melhora nos sintomas de ansiedade em pacientes com diagnóstico de transtorno de ansiedade associados à depressão quando comparados com pacientes com diagnóstico apenas de TAG.

Apesar da pesquisa apresentar resultados promissores para redução de ansiedade, houveram algumas ressalvas e limitações durante o estudo. O estudo não foi desenvolvido para detectar diferenças estatisticamente significativas em qualquer uma das classificações de resultados de depressão entre os subgrupos de diagnóstico. As análises foram apenas exploratórias e sugerem a possibilidade de uma atividade antidepressiva para a camomila, por isso estudos futuros devem ser conduzidos com o intuito de avaliar a presença da atividade antidepressiva da camomila. Além disso, a ausência de um grupo de controle ativo ou placebo e/ou diferenças em algumas variáveis de linha de base entre os subgrupos de diagnóstico podem ter limitado sua capacidade de avaliar a contribuição de um "efeito placebo" no resultado.

6.1.7 *Melissa officinalis* – Melissa

Foram incluídos quatro estudos sobre *Melissa officinalis*, sendo dois estudos envolvendo roedores e os demais em humanos. Sobre os ensaios pré-clínicos, Borgonetti et al. (2020), utilizando uma combinação de L-teanina, *Magnolia officinalis* e *Melissa officinalis* (TMM) em camundongos, demonstrou uma atividade ansiolítica e antidepressiva *in vivo*, além disso, sugeriu que o mecanismo de ação é diferente do que os benzodiazepínicos. Ghazizadeh et al. (2020), também utilizando camundongos, testou o extrato hidroalcoólico de *M. officinalis* e observou uma significativa reversão dos comportamentos do tipo ansioso e depressivo.

Ranjbar et al. (2018) testou uma combinação de *M. officinalis* e *N. menthoides* e obteve melhor resultado em relação ao grupo controle sobre sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com insônia. A pesquisa foi realizada com 45 pacientes, após a desistência de nove indivíduos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um de intervenção, o qual recebeu três cápsulas contendo 1000 mg de *Melissa officinalis* mais 400 mg de *Nepeta menthoides*) e um placebo contendo amido. Apesar da combinação dessas duas plantas apresentarem um efeito benéfico na gravidade da insônia, depressão e ansiedade, nesse estudo, algumas limitações foram observadas, tais como a curta duração do estudo (oito semanas), pequeno tamanho da amostra e a falta de acompanhamento após a intervenção. Além disso, apesar de nenhum evento adverso grave tenha sido relatado, foram relatados o caso de uma pessoa com coceira insuportável, três com agitação e ansiedade intensificada que

melhoraram após alguns dias de tratamento. Diante disso, pesquisas futuras são necessárias para avaliar o exato mecanismo subjacentes desses efeitos à base de ervas no controle da insônia, depressão e ansiedade.

Haybar et al. (2018) estudou os efeitos de *M. officinalis* em pacientes com angina estável, observando melhora nos scores de ansiedade, depressão, estresse e sono em comparação ao grupo controle. A pesquisa utilizou 80 pacientes divididos em dois grupos, um de intervenção o qual recebeu 3 g em capsulas por dia contendo *M. officinalis* e outro grupo controle que recebeu 3 g de placebo contendo amido de milho, por um período de 8 semanas. Esse estudo apresentou pouca desistência, uma vez que, 73 pacientes completaram o tratamento, no entanto, não foi relatado os motivos pelos quais sete pacientes desistiram. Apesar da suplementação de melissa apresentar efeitos benéficos sobre depressão, ansiedade, estresse e distúrbios do sono em pacientes com CSA, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados.

6.1.8 *Passiflora incarnata* – Maracujá

Zanardi et al. (2023) demonstrou que *Passiflora incarnata* foi considerada benéfica na redução gradual e cessação completa de benzodiazepínicos, em pacientes acompanhados por três meses, recebendo doses de 200mg, 400mg ou 600mg do fitoterápico Tractana[®], dependendo da avaliação clínica. No entanto, os resultados do estudo apontaram uma diferença significativa em cada ponto de tempo, em maior grau no primeiro mês em comparação ao terceiro, sugerindo que um efeito de *P. incarnata* pode ajudar a reduzir o efeito rebote dos sintomas da ansiedade, uma das principais manifestações clínicas da síndrome de abstinência de BDZ. Não obstante, a coleta de dados foi baseada em prontuários médicos, levando à falta de informações clínicas relevantes, como a presença de transtornos de personalidade ou história de abuso de BDZ. Além disso, o curto período de acompanhamento (3 meses) não permite tirar nenhuma conclusão sólida sobre o efeito a longo prazo na interrupção do BDZ.

Essa planta medicinal também obteve sua eficácia observada como ansiolítico, sendo seu efeito semelhante ao midazolam, em procedimento de extração de dente, de acordo com Cunha et al. (2021). Nesse estudo foram avaliados 200 pacientes divididos em 4 grupos (n=50). Os pacientes receberam *P. incarnata* (duas

cápsulas de 250 mg, Matusa®), midazolan (duas cápsulas de 7,5 mg), 500 mg de *E. mulungu* (duas cápsulas de 250 mg, Matusa®) ou placebo (amido, duas cápsulas), respectivamente. O resultado desse estudo pode ser justificado porque o mecanismo de ação da *Passiflora* é possivelmente semelhante ao dos benzodiazepínicos, que atuam modulando o sistema GABA. Em contrapartida, uma das questões ou limitações foi que a incidência de amnésia anterógrada e outros efeitos colaterais que não foram avaliados durante a execução da pesquisa.

6.1.9 *Piper methysticum* – Kava

Foram encontrados quatro trabalhos abordando o efeito ansiolítico de *Piper methysticum*, sendo dois pré-clínicos e dois clínicos. Krum et al. (2022) determinou que o extrato de kava causa efeito ansiolítico sem alterar o comportamento locomotor e exploratório em camundongos. Wang et al. (2020) em estudo utilizando peixes-zebra, observou reduções em todos os parâmetros avaliados, associando-as a um efeito sedativo dose-dependente.

Em humanos, Kuchta et al. (2021) atribuiu ao kava uma melhoria clinicamente relevante dos pacientes com tensão nervosa e inquietação, sobretudo aqueles com queixas agudas, além de considerá-la como segura para o tratamento. O estudo, no entanto, não foi controlado, os critérios de inclusão foram intencionalmente mantidos amplos, o intervalo de dose e as durações das aplicações não foram pré-definidas e o uso de co-medicação não foi excluído, justificando-se em fornecer informações sobre o uso de preparações de kava em condições da vida real, com o mínimo possível de interrupção da prática clínica pelo estudo. Além do mais, o estudo não atingiu sua meta original de 500 pacientes e foi interrompido na fase de 156 casos documentados.

Todavia, Sarris et al. (2020), avaliou a eficácia do extrato aquoso de *P. methysticum* sobre o TAG em estudo envolvendo 171 pacientes e não constatou eficácia para essa condição. O estudo possui vários pontos fortes, como a inclusão de um grande tamanho de amostra, um período de administração mais longo, uma forma padronizada de Kava, cegueira rigorosa e controle com placebo.

6.1.10 *Valeriana officinalis* – Valeriana

Três estudos foram selecionados para *Valeriana officinalis*, sendo dois pré-clínicos e um clínico. Soltani et al. (2021) testando o extrato hidroalcoólico de *V. officinalis* em ratos não forneceu informações suficientes para determinar os efeitos ansiolíticos da valeriana em um estado de dor neuropática. Carvalho et al. (2021) avaliou a influência de *V. officinalis* em ratas pós-parto e não observou alteração no comportamento de cuidado, no entanto adverte que o tratamento com altas doses de valeriana não é seguro para mães que amamentam ratos Wistar.

No estudo com pacientes ansiosos com indicação de extração de dente, Farah et al. (2019) inferiu que a valeriana não foi suficientemente eficaz em reduzir os parâmetros fisiológicos, quando comparado ao midazolam, mas pareceu proporcionar o conforto e relaxamento necessários, sem sedação e menos sonolência do que o midazolam. A pesquisa utilizou 20 pacientes divididos em dois grupos, o qual os pacientes do grupo 1 receberam 100 mg de extrato de valeriana em capsulas, enquanto o grupo 2 recebeu 15 mg de midazolam, macerados e preparados em capsulas não revestidas e ambos os grupos receberam os comprimidos 60 minutos antes do procedimento cirúrgico. Apesar do midazolam ter sido mais eficaz em reduzir os parâmetros fisiológicos dos pacientes, os pacientes que ingeriram valeriana relataram lembrar-se de todos os passos cirúrgicos. Em contrapartida, o midazolam causou amnésia anterógrada aos indivíduos durante a cirurgia, embora os médicos possam considerar esse efeito desejável durante esse processo, outros podem vê-lo como efeito adverso, e nesse caso alguns pacientes relataram sentir-se desconfortáveis com esse tipo de efeito adverso.

Embora a valeriana tenha surgido como uma possível alternativa para o controle ansiedade em casos selecionados, falta uma compreensão mais completa do seu mecanismo de ação. Portanto são necessários mais estudos para melhor verificar a segurança e a eficácia do medicamento antes que ele possa ser recomendado clinicamente. Diante disso, necessita-se de mais pesquisas sobre o efeito da valeriana em grupos-alvo específicos de pacientes para os quais o midazolam seria contraindicado, como crianças portadores de distúrbios respiratórios, alcoólatras e usuários de outras drogas depressoras.

7 DISCUSSÃO

Esta revisão reuniu dezenove pesquisas, divididas entre ensaios pré-clínicos e clínicos, para avaliar evidências sobre a eficácia no tratamento do transtorno de ansiedade empregando plantas medicinais, as quais foram utilizadas nas formas de extrato, óleo essencial e fitoterápicos. Segundo Silva e Silva (2021), a utilização das plantas medicinais como recurso terapêutico no tratamento da ansiedade e depressão, vem apresentando uma opção viável em relação aos tratamentos com fármacos, uma vez que, alguns pacientes não toleram os efeitos adversos ou não respondem aos tratamentos farmacológicos tradicionais.

Todas as plantas presentes nesta revisão foram selecionadas em virtude de sua recomendação oficial do Ministério da Saúde do Brasil para tratamento complementar de transtornos de ansiedade, nesse contexto é relevante salientar a importância dos estudos clínicos identificados, pois tais trabalhos (comparativos, duplo-cegos e randomizados), são avaliados como padrão-ouro para verificação da eficácia de medicamentos (FAUSTINO et al., 2010).

Aloysia polystachya foi testada em pacientes com autorrelatos de ansiedade. Tratou-se de um ensaio clínico de fase 2, randomizado, controlado por placebo em que testou as folhas em pó, em cápsulas. Vale ressaltar que 46% dos pacientes do grupo tratado com *A. polystachya* desistiram durante o ensaio, devido a ineficácia ou agravamento dos sintomas. Também foram relatadas algumas reações adversas como baixa qualidade de sono, pesadelos, sonolência diurna, refluxo ácido e dor epigástrica. Logo, apesar do ensaio empregar metodologias de qualidade, a alta quantidade de desistentes e diversos relatos de reações adversas comprometem os possíveis efeitos benéficos. Todavia, Melo et al. (2019) já havia testado o extrato hidroetanólico das folhas de *A. polystachya* em zebrafish e conseguiu reverter a atividade ansiogênica da cafeína nos peixes, sem prejudicar sua locomoção. Além disso, o tratamento conseguiu causar atividade antidepressiva semelhante à fluoxetina; este efeito é provavelmente devido ao seu composto principal, o acteoside.

Sobre o *Citrus aurantium*, Maksoud et al. (2021) estudando os constituintes ativos, efeitos biológicos e métodos de extração do *C. aurantium*, reuniu trabalhos exitosos sobre o potencial ansiolítico do óleo essencial em pacientes com ansiedade associada ao procedimento de aspiração de medula óssea e pacientes que participavam da abstinência de crack. O que corrobora com os dois estudos presentes

nesta revisão. Chaves Neto et al. (2020) observou resultados satisfatórios do efeito ansiolítico do óleo essencial de *C. aurantium* complexado em 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) em camundongos. Enquanto Farshbaf-Khalili et al. (2018), realizou um ensaio clínico controlado, randomizado e triplo-cego em mulheres na pós-menopausa e relatou uma redução significativa nos scores médios de estado de ansiedade quando comparado ao grupo controle. Destaca-se ainda que 83,4% dos participantes do grupo laranja-amarga relataram uma boa melhora (respostas de muito bom ou bom), enquanto os efeitos colaterais neste grupo foram considerados leves e transitórios, com uma baixa frequência (náuseas 4,2%, palpitações 4,2% e cefaleias 2,1%).

Esta revisão encontrou apenas estudos pré-clínicos para o *Cymbopogon citratus*. Enquanto, Goes et al. (2015) observou alguns efeitos ansiolíticos durante a inalação de óleo essencial de capim-santo em voluntários saudáveis submetidos a uma situação ansiogênica (modelo experimental de ansiedade, versão videomonitorada do Stroop Color-Word Test – SCWT). Embora o aroma não tenha sido capaz, em nenhuma dose, de impedir o aumento da ansiedade causada pelo SCWT, ele foi eficaz em reduzir o nível basal de ansiedade, no pré-tratamento, e sob a influência de seis gotas de óleo essencial de capim-limão, os indivíduos apresentaram involução completa do quadro ansioso resposta, em 5 min.

Embora *Erythrina mulungu* não tenha sido eficaz em controlar a ansiedade em procedimentos de extração odontológicos no artigo avaliado nesta revisão, Araújo et al. (2021) sugerem que o uso *E. mulungu* é eficaz e seguro no controle da ansiedade em pacientes adultos submetidos a intervenções odontológicas, uma vez que, o uso dessa planta proporcionou um procedimento cirúrgico mais tranquilo para a maioria dos pacientes, não causou depressão respiratória e anormalidades motoras, além de apresentar preferência pelo protocolo com *E. mulungu* à medida que aumentava o nível de ansiedade dos pacientes.

Farshbaf-Khalili et al. (2018), realizou um ensaio clínico controlado, randomizado e triplo-cego com *Lavandula angustifolia* em mulheres na pós-menopausa relatou uma redução significativa nos scores médios de estado de ansiedade quando comparado ao grupo controle. Destaca-se ainda que 83,7 % dos participantes do grupo laranja-amarga relataram uma boa melhora (respostas de muito bom ou bom), enquanto os efeitos colaterais neste grupo foram considerados leves e transitórios, com uma baixa frequência (náuseas 8,2%, palpitações 4,4% e

cefaleia 4,1%). Nesse cenário, Donelli et al. (2019), em uma revisão sistemática e de meta-análise sobre os efeitos da lavanda na ansiedade, agrupou ensaios controlados randomizados (RCTs) e estudos não randomizados (NRSs) que investigaram a eficácia da lavanda, em qualquer forma e via de administração, em pacientes com ansiedade, envolvidos em ambientes indutores de ansiedade ou submetidos a atividades indutoras de ansiedade. Um efeito significativo na diminuição dos níveis de ansiedade foi encontrado em favor do uso de Silexan® oral 80 mg/dia por pelo menos 6 semanas, segundo diferença média da Escala de Ansiedade de Hamilton.

No artigo selecionado para esta revisão, *Matricaria chamomilla* foi eficaz em pacientes com diagnóstico de transtorno de ansiedade associados à depressão. Nesse contexto, Mao et al. (2016), em um ensaio clínico e randomizado avaliando o tratamento de longo prazo com camomila evidenciou que a planta foi segura e reduziu significativamente os sintomas da TAG de moderados a graves, e melhoria do bem-estar psicológico. Além disso, o uso prolongado de camomila pode estar associado a uma melhora na pressão arterial e nos perfis de peso. Entretanto, a possível superioridade da camomila sobre o placebo requeira um exame mais aprofundado em estudos de larga escala.

A *Melissa officinalis* foi uma das plantas com mais estudos incluídos nesta revisão, de modo que os quatro artigos constataram a eficácia ansiolítica da planta. Estes achados corroboram com Shakeri et al. (2016), que em uma revisão sobre os usos tradicionais, a fitoquímica e farmacologia de *M. officinalis*, revelou que em investigações fitoquímicas esta planta contém compostos voláteis, triterpenóides, ácidos fenólicos e flavonóides. Além disso, os extratos brutos e compostos puros isolados de *M. officinalis* demonstrou atividade ansiolítica em ensaios clínicos, por meio dos efeitos sobre o humor, cognição e memória. Doravante, a atividade inibitória da AChE, a estimulação dos receptores de acetilcolina e GABA_A, bem como a inibição da metaloproteinase-2 da matriz são os principais mecanismos propostos para os amplamente discutidos efeitos neurológicos desta planta.

Os ensaios clínicos selecionados neste trabalho para *Passiflora incarnata* evidenciou a diversidade no uso da planta. Zanardi et al. (2023) demonstrou que o seu uso foi considerado benéfico na redução gradual de benzodiazepínicos, uma vez que esses dados foram confirmados pela taxa diferente de redução de 50% e cessação completa de benzodiazepínicos entre os grupos testados. Cunha et al. (2021) utilizando a *P. incarnata* em procedimento de extração dental, confirmou efeito

ansiolítico aos pacientes, pois conseguiu sedação à níveis semelhantes ao protocolo padrão com midazolam, um benzodiazepínico. No entanto, uma das questões ou limitações deste estudo foi que a incidência de amnésia anterógrada e outros efeitos colaterais não foram avaliados. Nesse cenário, Lopes et al. (2017) ressaltou que *P. incarnata* possui propriedades terapêuticas pelo valor medicinal das folhas, em que o suco que contém passiflorina, um sedativo natural e o chá preparado com as folhas têm efeito diurético e sedativo. Desse modo, os autores colaboram ao afirmar que a atuação da *P. incarnata* no tratamento da ansiedade está associada com a inibição da monoamina oxidase e a ativação dos receptores de ácido gama-aminobutírico.

Piper methysticum reuniu quatro trabalhos nesta revisão, o que denota uma forte demanda de estudos sobre a planta. Em humanos, Kuchta et al. (2021) observou melhorias clinicamente significativas, principalmente em situacional de ansiedade de curto prazo, e não foram encontrados efeitos adversos hepáticos. Todavia, Sarris et al. (2020), avaliou a eficácia do extrato aquoso de *P. methysticum* sobre o TAG em estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de 16 semanas envolvendo 171 pacientes e não constatou eficácia para essa condição, segundo pontuação da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton. Além do mais, efeitos adversos como “memória fraca” e “tremor ou tremores” foram significativamente mais frequentes no grupo Kava.

Não obstante, Strawn et al. (2018), relata que *P. methysticum*, foi banida no Reino Unido e em vários estudos europeus no início dos anos 2000, devido a aproximadamente 100 relatos de hepatotoxicidade, embora tenha sido reintroduzida recentemente. O autor também sugeriu que, à medida que o composto se tornou cada vez mais usado no final dos anos 1990 e início dos anos 2000, os preços da kava “eram altos e a oferta de kava era escassa, assim cascas do toco em vez do rizoma foram usadas” e estas podem ter sido associadas à hepatotoxicidade. Como tal, o monitoramento rotineiro das transaminases parece ser indicado caso os médicos decidam recomendar o tratamento com kava.

Os estudos incluídos para *Valeriana officinalis* demonstram o potencial para diversidade de estudos sobre a planta. No estudo com pacientes ansiosos com indicação de extração de dente, Farah et al. (2019) inferiu que a valeriana não foi eficaz em estabilizar os parâmetros fisiológicos, quando comparado ao midazolam, mas pareceu proporcionar o conforto e relaxamento necessários, de acordo com questionários pós-operatórios, de modo que 55% preferiram a cirurgia com valeriana,

sendo o principal motivo a menor sonolência em relação ao midazolam. Nesse contexto, Ahmadi et al. (2017), em ensaio clínico piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo utilizando *V. officinalis* em pacientes HIV positivos, nas quatro primeiras semanas de TARV, incluindo efavirenz, observou uma melhora significativa no sono e na ansiedade destes pacientes, segundo a Escala para Ansiedade de Hamilton. *V. officinalis* foi bem tolerada, sendo náuseas leves e tonturas, as queixas mais comuns dos pacientes durante os primeiros dias de terapia e poucas intervenções foram examinadas para prevenir a efeitos adversos neuropsiquiátricos do efavirenz. Diante disso, infere-se que valeriana pode ser considerada uma opção potencial na prevenção dos efeitos adversos neuropsiquiátricos do efavirenz, em pacientes HIV positivos,

8 CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou os efeitos ansiolíticos para as plantas medicinais kava-kava (*Piper methysticum*), laranja amarga (*Citrus aurantium*), melissa (*Melissa officinalis*) e valeriana (*Valeriana officinalis*) corroborados tanto por estudos pré-clínicos como por clínicos. Plantas como Aloisia (*Aloysia polystachya*), camomila (*Matricaria chamomilla*), lavanda (*Lavanda angustifolia*) e maracujá (*Passiflora incarnata*) apresentaram eficácia clínica ansiolítica, ao passo que o capim santo (*Cymbopogon citratus*) demonstrou seu efeito ansiolítico apenas por estudo pré-clínico. Todavia, mulungu (*Erythrina mulungu*) não foi considerado eficaz em teste clínico. Além disso, não foram encontrados estudos sobre as plantas medicinais cimicífuga (*Actaea racemosa*), colônia (*Alpinia zerumbet*), cratego (*Crataegus monogyna*; *Crataegus rhipidophylla*; *Crataegus laevigata*; *Crataegus pentagyna*; *Crataegus nigra*; e *Crataegus azarolus*) e erva-cidreira (*Lippia alba*).

Destaca-se, que das quatorze plantas propostas inicialmente para esta revisão, apenas oito plantas apresentaram estudos realizados em humanos e que evidenciaram algum grau de eficácia. Dessa forma, ressalta-se a importância de mais estudos, sejam pré-clínicos ou clínicos, sobretudo sobre as plantas medicinais sobre as quais não foram encontrados estudos atuais.

Sobre a segurança, entre os artigos avaliados nesta revisão, quatro plantas medicinais registraram efeitos adversos durante o estudo. *A. polystachya* apresentou reações adversas como baixa qualidade de sono, pesadelos, sonolência diurna, refluxo ácido e dor epigástrica. Em relação ao *C. aurantium*, os efeitos colaterais foram considerados leves e transitórios, como náuseas, palpitações e cefaleias. No mesmo estudo envolvendo *C. aurantium*, *L. angustifolia* também obteve os mesmos efeitos colaterais, como náuseas, palpitações e cefaleia e igualmente foram considerados leves e transitórios. Por fim, *P. methysticum* relatou efeitos adversos como “memória fraca” e “tremor ou tremores”. Nesse sentido, é imprescindível a realização de mais estudos comprovando a segurança dessas plantas e promover o seu uso racional.

REFERÊNCIAS

- AHMADI, Motahareh *et al.* Effect of Valerian in preventing neuropsychiatric adverse effects of efavirenz in HIV-Positive Patients: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Ann Pharmacother.** v. 51, n. 6, p. 457- 464, jun. 2017.
- ALLEN, Albert John; LEONARD, Henrietta; SWEDO, Susan E. Current knowledge of medications for the treatment of childhood anxiety disorders. **Jour. Amer. Acad Child Adolesc Psychiatry**, n. 34, p. 976-86, 1995.
- AMSTERDAM, Jay D *et al.* Putative antidepressant effect of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oral extract in subjects with comorbid generalized anxiety disorder and depression. **J Altern Complement Med**, v. 26, n. 9, p. 813 – 819. sep. 2020.
- ARAÚJO, Jimmy de Oliveira *et al.* Effectiveness and safety of oral sedation in adult patients undergoing dental procedures: a systematic review. **BMJ Open**, v. 11, n. 1, jan. 2021.
- AZEVEDO, Ângelo José Pimentel de; ARAÚJO, Aurigena Antunes de; FERREIRA, Maria Ângela Fernandes. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 83-90. 2016.
- BADKE, Marcio Rossato *et al.* Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola Anna Nery**, v.15, n.1, p.132-9, 2011.
- BORGONETTI, Vitória *et al.* Novel therapeutic approach for the management of mood disorders: In Vivo and In Vitro Effect of a Combination of L-Theanine, *Melissa officinalis* L. and *Magnolia officinalis* Rehder & E.H. Wilson. **Nutrients**, v. 12, n.6, p. 1803, jun. 2020.
- BRANDÃO, M. G. L. **Planta medicinais e fitoterápicos (aspectos gerais e métodos de validação)**. Belo Horizonte: O Lutador, p. 37-38. 2009.
- CAMPESATO, VR. *Uso de Plantas Medicinais Durante a Gravidez e Risco para Malformações Congênitas*. **Tese de Doutorado** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005.
- CARMONA, Fábio *et al.* *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) powdered leaves are effective in treating anxiety symptoms: A phase-2, randomized, placebo-controlled clinical trial. **J Ethnopharmacol.** v. 5, n. 242, p. 112060. oct. 2019.
- CARVALHO, Ana Cecília B. *et al.* Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 17, n. 1, jan-mar. 2012.
- CARVALHO, Daniela P. *et al.* Valerian treatment during the postpartum period alters breast milk composition and impairs long-term memory in female rat offspring. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** 54(11): e10192, aug. 2021.

CEOLIN, Teila et al. Plantas Medicinais: transmissão do conhecimento nas famílias de agricultores de base ecológica no Sul do RS. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n.1, p.47-54, 2011.

CHAVES NETO, Gabriel *et al.* Non-clinical study of the anxiolytic effect of *Citrus aurantium* L. essential oil in an inclusion complex with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** 41:e705, nov. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Venda de medicamentos psiquiátricos cresce na pandemia.** Disponível em: <http://covid19.cff.org.br/venda-de-medicamentos-psiquiatricos-cresce-na-pandemia/>. Acesso em: 10 de setembro. 2021.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA – SP: Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 4 ed. São Paulo, 2019.

CUNHA, Rafael Soares, *et al.* Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. **Clin Oral Investig.** v. 25, n. 3, p. 1579-1586, mar. 2021.

DANTAS, Ivan Coelho; GUIMARÃES, Flávio Romero. Perfil dos raizeiros que comercializam plantas medicinais no município de Campina Grande, PB. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v.6, n.1, p.39-44, 2006.

DONELLI, Davide *et al.* Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. **Phytomedicine**, n. 65, p. 153099, dec. 2019.

DURIGAN, G. *et al.* Plantas do cerrado paulista: imagens de uma paisagem ameaçada. São Paulo: **Páginas & Letras Editora Gráfica**, p. 201. 2004.

EB, ESCOLA DE BOTÂNICA. Disponível em: <https://www.escoladebotanica.com.br/post/lavandula-angustifolia-a-lavanda-verdadeira>. Acesso em 22 de junho de 2023.

ESKE, M; TRENTINI, A. M. M. **Compêndio de Fitoterapia.** 4 ed. Curitiba: Herbarium Lab. Bot. Ltda, p. 220. 2001.

FARAH, Gustavo Jacobucci *et al.* Assessment of *Valeriana officinalis* L. (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, Split-Mouth, Double-Blind, Crossover Study. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 77, n. 9, p. 1796, sep. 2019.

FARSHBAF-KHALILI, Azizeh; Kamalifard Mahin; Namadian, Mahsa. Comparison of the effect of lavender and bitter orange on anxiety in postmenopausal women: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial. **Complement Ther Clin Pract**, n. 31, p. 132-138, mar. 2018.

FAUSTINO, Thalita Thais; DE ALMEIDA, Rodrigo Batista; ANDREATINI, Roberto. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: Uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Rev Bras Psiquiatr**, n. 32, p. 429-36. 2010.

FERRO, D; PEREIRA, A. M. S. **Fitoterapia: Conhecimentos tradicionais e científicos**, vol. 1. 1 ed. São Paulo: Bertolucci, p. 63-66. 2018.

FIOCRUZ. **Depressão, ansiedade e estresse aumentam durante a pandemia**. Disponível em: <https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/depressao-ansiedade-e-estresse-aumentam-durante-a-pandemia/>. Acesso em: 10 de setembro. 2021.

GARCÍA, E. C.; SOLÍS, I. M. **Manual de fitoterapia**. 2 ed. Barcelona: Elsevier, p. 493-496. 2016.

GHAZIZADEH, Javid *et al.* *Melissa officinalis* L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. **Exp Physiol**, v. 105, n. 4, p. 707-720, apr. 2020.

GILBERT, B. *et al.* **Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas**. Curitiba: Abifito, p. 42-43, 2005.

GOES, Tiago Costa *et al.* Effect of lemongrass aroma on experimental anxiety in humans. **J Altern Complement Med**, v. 21, n. 12, p. 766-73, dec. 2015.

HAYBAR, Habib *et al.* The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. **Clin Nutr ESPEN**, n. 26, p. 47-52, aug. 2018.

HORTO DIDÁTICO DE PLANTAS MEDICINAIS, 2020a. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/capim-limao/>. Acesso em 22 de junho 2023.

HORTO DIDÁTICO DE PLANTAS MEDICINAIS, 2020b. Disponível em: <https://hortodidatico.ufsc.br/kava-kava/>. Acesso em 22 de junho 2023.

HSM, HOSPITAL SANTA MÔNICA. Depressão e ansiedade em mulheres: fatores de risco. Disponível em: <https://hospitalsantamonica.com.br/depressao-e-ansiedade-em-mulheres-fatores-de-risco/>. Acesso em: 21 de junho de 2023.

KINRYS, Gustavo; WYGANT, Lisa. Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influência o tratamento?. **Rev Bras Psiquiatr**. 27 (Supl II): S43-50. 2005.

KONG, Jin-Ming *et al.* Recent advances in traditional plant drugs and orchids. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 24, n. 1, p. 7-21, 2003.

KRUM, Bárbara Nunes *et al.* *Ex vivo* and *in vitro* inhibitory potential of Kava extract on monoamine oxidase B activity in mice. **J Tradit Complement Med**. v. 12, n. 2, p. 115-122, jul. 2022.

KUCHTA, Kenny *et al.* Kava (*Piper methysticum*) extract for the treatment of nervous anxiety, tension and restlessness. **Drug Res (Stuttg)**, v. 71, n. 2, p. 83-93, feb. 2021.

LOPES, Mayke, Willian *et al.* Utilização de passiflora incarnata no tratamento da ansiedade. **Revista UNINGÁ Review**. Vol.29, n.2, pp. 81-86, Jan–Mar. 2017.

LÓPEZ, Cesar A. A. Considerações gerais sobre plantas medicinais. **Ambiente: Gestão e Desenvolvimento**, v.1, n.1, p.19-27, 2006.

LORENZI, H; MATOS, F. J. de A. **Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas**. 2 ed. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, p. 468. 2008.

MAGRINELLI, Ariadne Belavenutti; KONKIEWITZ, Elisabete Castelon. Ansiedade: Bases neurobiológicas. *In: Konkiewitz, Elisabete Castelon et al. Tópicos de neurociência clínica*. Ciências da Saúde, Dourados: UFGD. p. 21-32, 2010.

MAKSOUUD, Sawssan *et al.* *Citrus aurantium* L. active constituents, biological effects and extraction methods. An Updated Review. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5832, sep. 2021.

MAO, Jun J *et al.* Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1735-1742, dec. 2016.

MATOS, F J A. **O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha: Informações sobre o emprego na medicina caseira, de plantas do Nordeste, especialmente do Ceará**. 2 ed. Fortaleza: EUFC, p. 153. 1997.

MATOS, F J A. Plantas Medicinais - *Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*, 2.ed, **Imprensa Universitária da UFC**, Fortaleza. 2000.

MELO, Nayara Costa de *et al.* Anxiolytic and antidepressant effects of the hydroethanolic extract from the leaves of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke: A Study on Zebrafish (*Danio rerio*). **Pharmaceuticals (Basel)**., v. 12, n. 3, p. 106, jul. 2019.

MENDES HACKE, Ana Carolina *et al.* Anxiolytic properties of *Cymbopogon citratus* (DC.) stapf extract, essential oil and its constituents in zebrafish (*Danio rerio*). **J Ethnopharmacol**, v. 5, n. 260, p. 113036, oct. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 1 ed., Ideal Gráfica: **Brasília**, 2006.

MORAIS, S M; Dantas J D P; Magalhães E F 2005. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Ver Bras Farmacogn**, n. 15, p. 169-177. 2005.

NUNES, Bianca Silva; BASTOS, Fernando Medeiros. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, ago - dez, 2016.

OLIVEIRA, Célida Juliana de; ARAÚJO, Thelma Leite de. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 1, p. 93-105, jan-abr. 2007. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v9/n1/v9n1a07.htm>. Acesso em: 28 de ago. 2021.

OMS, Organização Mundial da Saúde. *Alma-Ata 1978 - Cuidados primários de saúde*. Relatório da conferência internacional sobre cuidados primários de saúde. Brasília: **Organização Mundial da Saúde/Fundo das Nações Unidas para a Infância**. 1979.

PATOCKA, J; JAKL, J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. **J Appl Biomed**, 2010.

PAULO, Patrícia Trindade C. *et al.* Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19 n.1, p. 68-76, jan - mar. 2009.

PEREIRA, A. M. S *et al.* **Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza**. 3 ed. São Paulo: Bertolucci, p. 34-36. 2020.

PEREIRA, A. M. S. (Org.). **Formulário de Preparação Extemporânea: Farmácia da Natureza – Chás Medicinais**. 1 ed. São Paulo: Bertolucci, p. 52-54. 2017.

PEREIRA, A. M. S. *et al.* (Org.). **Manual Prático de Multiplicação e Colheita de Plantas Medicinais**. Ribeirão Preto: Bertolucci, p. 23-25. 2011.

PEREIRA, A. M. S. *et al.* **Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza**. 2 ed. São Paulo: Bertolucci, p. 79-81. 2014.

PESSOLATO, Juliane Paula *et al.* Avaliação do consumo de Valeriana e Passiflora durante pandemia COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5589-5609, mar-abr. 2021.

PINTO, Erika de Paula Pedro *et al.* Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica – Itacaré, BA, Brasil. **Acta Bot Bras**, v.20, n.4, p.751-62, 2006.

RANG, H P. *et al.* Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. *In*: RANG, H. P; DALE, M. M. **Farmacologia**. Rio de janeiro: Elsevier, p. 531-539. 2012.

RANJBAR, Maryam *et al.* Effects of Herbal combination (*Melissa officinalis* L. and *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse) on insomnia severity, anxiety and depression in insomniacs: Randomized placebo controlled trial. **Integr Med Res**, v. 7, n. 4, p. 328-332, dec. 2018.

SANTOS, Valéria Pereira; TRINDADE, Luma Mota Palmeira. A enfermagem no uso das plantas medicinais e da fitoterapia com ênfase na saúde pública. **Revista Científica FacMais**, v. 8, n 1, fev - mar. 2017.

SARRIS, Jerome *et al.* Kava for generalised anxiety disorder: A 16-week double-blind, randomised, placebo-controlled study. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 288-297, mar. 2020.

SCHATZBERG, Alan F.; DEBATTISTA, Charles. **Manual de psicofarmacologia clínica. 8 ed**, Porto Alegre, Artmed, 549 p, 2017.

SHAKERI, Abolfazl; Sahebkar, Amirhossein; Javadi, Behjat. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **J Ethnopharmacol**, v. 21, n. 188, p. 204-28, jul. 2016.

SHANE-MCWHORTER, Laura. Manual MDS, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/t%C3%B3picos-especiais/suplementos-alimentares/valeriana>. Acesso em 22 de junho 2023.

SILVA, Sannara Temoteo da; Silva, José Edson de Souza. Benefícios das plantas medicinais no tratamento da ansiedade e depressão. In: *Trajatória e Pesquisas nas Ciências Farmacêuticas*, p. -388–416. 2021.

SUS, SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Transtorno de Ansiedade Generalizada: Protocolo Clínico. Santa Catarina, 2015.

SOARES, Cassia Baldini *et al.* Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, 2014.

SOLTANI, Ashkan *et al.* The effects of Valerian on sleep spindles in a model of neuropathic pain. **Sleep Sci**, v.14, n. 2, p. 133-139, apr-jun. 2021.

STRAWN, Jeffrey R *et al.* Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. **Expert Opin Pharmacother**, v. 19, n. 10, p. 1057-1070, jul. 2018.

VIANA, Pedro de Oliveira; Ramos, Ana Cristina Correa de Araújo. Utilização de plantas medicinais como ferramenta de estímulo para o resgate de cultura e qualidade de vida. **Saber Científico**, Porto Velho, v. 8, n. 1, p. 89 – 102, jan./jun. 2019

UMUKORO, Salomão *et al.* Evaluation of the anticonvulsant and anxiolytic-like activities of aqueous leaf extract of *Cymbopogon citratus* in mice. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**. v. 31, n. 1, nov. 2019.

WANG, Dongmei *et al.* Behavioral and physiological effects of acute and chronic kava exposure in adult zebrafish. **Neurotoxicol Teratol**, n. 79, p. 106881, may-jun. 2020.

WEDLER, E. **Atlas de las plantas medicinales silvestres y cultivadas em la zona tropical**. 2 ed. Colômbia: Todográficas Ltda, p. 183. 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**, 24 p. 2017.

ZANARDI, Raffaella *et al.* Add-On treatment with *Passiflora incarnata L.*, *herba*, during benzodiazepine tapering in patients with depression and anxiety: a real-world study. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 10, n. 16, 3, p. 426, mar. 2023.

ZENI, Francielle *et al.* Plantas medicinais e fitoterápicos na promoção à saúde no transtorno de ansiedade: uma revisão da literatura para apoio aos profissionais. **Infarma ciências farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 6-17. 2021.