

## Artigo de Revisão

## Plantas medicinais e fitoterápicos no cuidado da saúde mental em tempos de pandemia: uma revisão da literatura

### *Medicinal plants and herbal medicines in mental health care in times of pandemic: a literature review*

Ivan Justo de Mendonça Neto<sup>1</sup>, Sabrina Santos Lourenço da Costa<sup>1</sup>, Vinícius de Noronha Barboza<sup>1</sup>, Clara Maria Germano Cidrack do Vale<sup>1</sup>, Francisco Vitor Aires Nunes<sup>2</sup>, Caio Augusto Martins Aires<sup>2</sup>, Maiara de Moraes<sup>2</sup>, Teresinha Silva de Brito<sup>2\*</sup>

Mendonça Neto IJ, Costa SSL, Barbosa VN, Vale CMGC, Nunes FVA, Aires CAM, Moraes M, Brito TS. Plantas medicinais e fitoterápicos no cuidado da saúde mental em tempos de pandemia: uma revisão da literatura / *Medicinal plants and herbal medicines in mental health care in times of pandemic: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2022 maio-jun.;101(3):e-183634.

**RESUMO:** Apesar do uso de plantas medicinais para tratamento de problemas de saúde ser tradicionalmente aceito, esta prática da medicina popular ainda encontra resistência por profissionais da saúde, sobretudo sob a alegação da falta de comprovação de seus efeitos. Durante o surto de Covid-19, houve aumento significativo do estresse, sintomas ansiosos e insônia e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos surge como uma alternativa terapêutica. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a eficácia de plantas medicinais como terapia alternativa e/ou complementar para transtornos de ansiedade e insônia. As plantas investigadas foram selecionadas a partir do Formulário de Fitoterápicos e Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, sendo utilizados como descritores o nome científico da planta e os termos “anxiety” e “insomnia” com recorte temporal de 2015 a 2020. 230 resultados foram encontrados, 42 selecionados (27 em humanos e 15 em animais). Foi possível demonstrar efeitos ansiolíticos para as plantas capim santo (*Cymbopogon citratus*), lavanda (*Lavandula officinalis*), melissa (*Melissa officinalis*), maracujá (*Passiflora incarnata*) e valeriana (*Valeriana officinalis*) e sedativos para melissa, maracujá e valeriana. A kava-kava (*Piper*

*methysticum*) demonstrou apenas efeito sedativo e a camomila (*Matricaria chamomilla*) apresentou eficácia clínica ansiolítica. Portanto, a potencial aplicação clínica dessas plantas é indicada para tratamento dos sintomas de ansiedade e insônia, ajudando a reduzir os sintomas psicológicos decorrentes da pandemia de Covid-19. Contudo, vale ressaltar a necessidade da padronização dos procedimentos metodológicos e avanço da fitoterapia na prática médica.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais; Fitoterapia; Ansiedade; Insônia; COVID-19.

**ABSTRACT:** Although the use of medicinal plants to treat health problems is traditionally accepted, this practice of popular medicine still finds resistance from health professionals, especially under the allegation of lack of scientific proof of its effects. During the outbreak of COVID-19, there was a significant increase in stress, anxiety, and insomnia symptoms, and the use of plants and herbal medicines emerged as a possible therapeutic alternative. The objective of this study was to conduct

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, Mossoró, RN. ORCID: Mendonça-Neto IJ - <https://orcid.org/0000-0001-9028-3769>; Costa SSL - <https://orcid.org/0000-0002-7445-1512>; Barboza VN - <https://orcid.org/0000-0001-9427-5723>; Vale CMGC - <https://orcid.org/0000-0001-9128-1087>. E-mail: [ivan.neto@alunos.ufersa.edu.br](mailto:ivan.neto@alunos.ufersa.edu.br), [sabrina.costa15368@alunos.ufersa.edu.br](mailto:sabrina.costa15368@alunos.ufersa.edu.br), [vinicius.barboza@alunos.ufersa.edu.br](mailto:vinicius.barboza@alunos.ufersa.edu.br), [clara.vale@alunos.ufersa.edu.br](mailto:clara.vale@alunos.ufersa.edu.br).

<sup>2</sup> Docente do Departamento de Ciências da Saúde do Curso de Medicina da Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, Mossoró, RN. ORCID: Nunes FVA - <https://orcid.org/0000-0001-6262-4087>; Aires CAM - <https://orcid.org/0000-0001-6577-374X>; Moraes M - <https://orcid.org/0000-0002-0602-4594>; Brito TS - <https://orcid.org/0000-0003-1713-9415>. E-mail: [vitor.nunes@ufersa.edu.br](mailto:vitor.nunes@ufersa.edu.br), [caio.aires@ufersa.edu.br](mailto:caio.aires@ufersa.edu.br), [maiara.moraes@ufersa.edu.br](mailto:maiara.moraes@ufersa.edu.br), [teresinha.brito@ufersa.edu.br](mailto:teresinha.brito@ufersa.edu.br).

\* **Endereço para correspondência:** Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Departamento de Ciências da Saúde. Av. Francisco Mota, 572 - Bairro Costa e Silva – CEP 59625900 - Mossoró, RN. E-mail: [teresinha.brito@ufersa.edu.br](mailto:teresinha.brito@ufersa.edu.br).

a literature review about the effectiveness of medicinal plants as an alternative and/or complementary therapy for anxiety and insomnia disorders. The main medicinal plants were selected from the Phytotherapeutic Formulary and Phytotherapeutic Memento of the Brazilian Pharmacopoeia, using the 'scientific name' and terms 'anxiety' and 'insomnia' as descriptors between 2015-2020. 230 results were found and 42 studies were selected (27 in humans and 15 in animals). Anxiolytic effects have been demonstrated to *Cymbopogon citratus*, *Lavandula officinalis*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata*, and *Valeriana officinalis* and sedatives effects to *M. officinalis*, *P. incarnata*,

## INTRODUÇÃO

Em 2019, em Wuhan, na China, surgiu a epidemia do novo coronavírus, SARS-CoV-2, que logo se transformou em uma pandemia, atingindo diversos países, inclusive o Brasil. Devido ao crescente número de casos, a Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente com outras entidades, passou a recomendar medidas de distanciamento físico, isolamento social e quarentena<sup>1</sup>. Tais medidas, atreladas ao medo da doença e à grande quantidade de informações sobre o vírus nas mídias, atuaram como fatores de estresse causando um grande impacto na saúde mental da população. Muitos indivíduos passaram a apresentar sintomas ansiosos como palpitações e medo excessivo além de sintomas depressivos como falta de energia e distúrbios do sono como insônia<sup>2</sup>.

Ettman et al.<sup>3</sup> relatam um aumento significativo de sintomas depressivos em adultos americanos desde o início da pandemia, enquanto Park e Park<sup>4</sup> apontam que familiares de pacientes infectados ou indivíduos com casos suspeitos de Covid-19 já apresentam sintomas que podem progredir para o adoecimento mental crônico tais como falta de energia, raiva, ansiedade e dificuldade de concentração. Nesse contexto, Portella et al.<sup>5</sup> reforçam a importância do uso de plantas medicinais como alternativa para auxiliar e prevenir agravos de saúde mental durante e após a pandemia da Covid-19. Vale destacar que os medicamentos à base de plantas medicinais, na maioria das vezes, agem em diversos alvos e geralmente não estão relacionados com a dependência química comumente observada com medicamentos ansiolíticos tradicionais<sup>6,7</sup>.

Por sua vez o Brasil lidera o ranking de países com maior número de casos de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) no mundo com uma taxa de 9,3 % de prevalência<sup>8</sup>, e com índice de casos de depressão de aproximadamente 4,1%<sup>9</sup>, situação preocupante, uma vez que os transtornos depressivos e ansiosos são a quinta e a sexta causa de incapacidade laboral, respectivamente<sup>10</sup> e podem ser agravados devido os efeitos da pandemia da Covid-19. Tal cenário aponta a necessidade de mais estudos sobre plantas com efeitos calmantes. Assim, este estudo teve como objetivo reunir evidências de estudos clínicos e pré-clínicos sobre a efetividade do emprego de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento dos transtornos

and *V. officinalis*. *Piper methysticum* revealed only a sedative effect and *Matricaria chamomilla* showed anxiolytic clinical efficacy. Then, the potential clinical application of these plants in the treatment of anxiety and insomnia symptoms is indicated, helping to reduce the psychological symptoms resulting from the Covid-19 pandemic. However, it is worth emphasizing the need to standardize methodological procedures and advance phytotherapy in medical practice.

**Keywords:** Medicinal plants; Herbal medicine; Anxiety; Insomnia; COVID-19.

de ansiedade e insônia, sobretudo nos cuidados da saúde mental em tempos de pandemia.

## MÉTODOS

### Critérios de busca dos artigos

Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica no período de outubro a novembro de 2020 nas bases de dados Medline/PubMed e LILACS. Foram utilizados como descritores o nome científico da planta e os termos "anxiety" e "insomnia" conectados pelos operadores booleanos "AND" e "OR" (ex. *Matricaria chamomilla* AND anxiety OR insomnia). Para a seleção das plantas medicinais foram incluídas aquelas identificadas em monografias presentes no Formulário de Fitoterápicos<sup>11,12</sup> e/ou Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira<sup>13</sup> com indicações oficiais para o tratamento e/ou prevenção de sintomas ansiosos e atividade indutora do sono. Neste sentido, foram incluídas neste estudo oito plantas medicinais: *Matricaria chamomilla* L. (Camomila); *Melissa officinalis* L. (Melissa); *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Erva Cidreira Brasileira); *Lavandula officinalis* Chaix (Lavanda); *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (Capim Santo); *Valeriana officinalis* L. (Valeriana); *Passiflora incarnata* (Maracujá) e *Piper methysticum* G. Forst (Kava-kava).

### Critérios de seleção dos artigos

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 (2015 a 2020) nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem o efeito calmante 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.

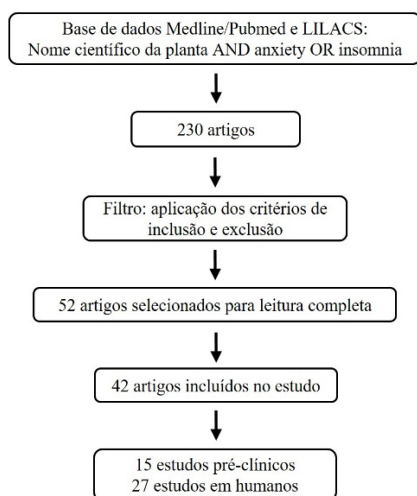
### Extração dos dados

A extração de dados foi realizada por dois revisores. Os dados registrados na planilha de extração incluíram: autor/data; espécie vegetal; nome popular; tipo de estudo; objetivo; forma de uso e posologia da planta; métodos de avaliação das propriedades calmantes das plantas;

principais resultados e conclusões dos estudos.

## RESULTADOS

Foram encontrados 230 resultados nas bases de dados, sendo 220 estudos no Medline/PubMed e 10 estudos na LILACS. Após leitura dos títulos e resumos, e aplicação dos critérios de elegibilidade, 52 artigos foram identificados para leitura completa, dos quais 42 artigos foram selecionados para compor o presente estudo. O fluxograma da seleção e aplicação dos critérios está apresentado na Figura 1.



**Figura 1.** Metodologia utilizada na seleção dos artigos

Os principais efeitos das plantas medicinais incluídas na presente revisão podem ser observados no Quadro 1.

**Quadro 1.** Principais efeitos observados nas plantas medicinais avaliadas.

Efeito	Plantas Mediciniais
Ansiolítico	Capim Santo, Lavanda, Melissa, Maracujá e Valeriana <sup>a, b</sup>
	Camomila <sup>b</sup>
Sedativo	Melissa, Maracujá e Kava <sup>a</sup>
	Lavanda, Melissa e Valeriana <sup>b</sup>
Antidepressivo	Melissa <sup>a, b</sup>
	Lavanda <sup>a</sup>
	Valeriana <sup>b</sup>

a = Estudo pré-clínico; b = Estudo clínico

Dos 42 trabalhos incluídos no estudo, 15 estudos

foram do tipo pré-clínicos e 27 foram realizados em humanos, sendo 17 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados, dois ensaios clínicos randomizados mono-cegos controlados, dois ensaios clínicos randomizados cruzados controlados, dois ensaios clínicos randomizados abertos controlados, dois estudos pilotos não randomizados e dois estudos observacionais. A erva cidreira brasileira (*Lippia alba*) foi a única espécie vegetal que não obteve nenhum estudo incluído dentro dos critérios adotados.

As metodologias utilizadas para avaliação das propriedades calmantes das plantas nos estudos pré-clínicos em modelos experimentais com roedores incluíram principalmente a avaliação de comportamentos ansiosos, de interação social e da atividade motora espontânea<sup>14</sup>, testes do labirinto em cruz elevado e teste do nado forçado<sup>15,16</sup>, teste de campo aberto<sup>17</sup>, tempo para adormecer e duração de sono induzido<sup>18,19</sup>, além de mensuração de níveis sanguíneos de melatonina<sup>19,20</sup>. Nos modelos utilizando peixes-zebra, a atividade ansiolítica foi avaliada através de parâmetros relacionados à mobilidade dos animais durante períodos claros *versus* escuros antes e depois de serem submetidos aos derivados das plantas estudadas<sup>21-23</sup>. Nos modelos com moscas da fruta também foram realizados ensaios de atividade locomotora<sup>24,25</sup>.

Para avaliar a eficácia das plantas investigadas nos estudos em humanos foram utilizados diversos questionários e escalas cientificamente validados, destacando-se na mensuração da ansiedade a Escala para Ansiedade de Hamilton (HAM-A, do inglês *Hamilton Anxiety Rating Scale*)<sup>26-32</sup>, o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI, do inglês *State-Trait Anxiety Inventory*)<sup>33,34</sup>, a Escala Visual Analógica (VAS, do inglês *Visual Analogic Scale*) para avaliação de dor ou ansiedade<sup>34-38</sup>, Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21, do inglês *Depression Anxiety and Stress Scale*)<sup>39</sup> e Escala de Ansiedade Odontológica (DAS, do inglês *Dental Anxiety Scale*) proposta por Corah<sup>40-42</sup>. Para avaliação de atividade antidepressiva foram utilizadas principalmente a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS, do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*)<sup>29,32</sup> e o Inventário de Depressão de Beck (BDI, do inglês *Beck depression inventory*)<sup>28,29,43,44</sup>. Enquanto para avaliação de efeito sedativo ou indutor do sono o questionário mais utilizado foi o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI, do inglês *Pittsburg Sleep Quality Index*)<sup>26,27,32,39,45</sup>. Os estudos de Roh et al.<sup>46</sup> e Mineo et al.<sup>47</sup> diferenciam-se dos demais por se proporem a estudar alterações dos circuitos cerebrais induzidos pelo uso de valeriana, fazendo isso através de análises de eletroencefalograma (EEG) e estimulação magnética transcraniana (TMS), respectivamente. A descrição dos dados dos estudos selecionados encontra-se resumidamente no Quadro 2.

**Quadro 2.** Caracterização geral dos artigos científicos selecionados.

Referência	Espécie vegetal/ Nome popular	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Forma de uso/ Posologia
Goes et al. <sup>33</sup>	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf CAPIM SANTO	Ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado	Avaliar o potencial efeito ansiolítico do aroma de <i>C. citratus</i> em pacientes saudáveis submetidos à situação ansiogênica	Inalação do óleo essencial de <i>C. citratus</i> (BioEssência®) de forma aguda (3 ou 6 gotas)
Mendes-Hacke et al. <sup>21</sup>		Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Investigar as propriedades ansiolíticas do <i>C. citratus</i> , e de seus compostos isolados citral e geraniol em modelo de ansiedade usando peixe-zebra	Imersão por 10 minutos em solução contendo extrato hidroalcoólico de <i>C. citratus</i> (1, 3 e 10 g/L), óleo essencial, citral ou geraniol (1, 5 e 10 mg/L).
Umukoro et al. <sup>14</sup>			Avaliar os potenciais efeitos anticonvulsivantes e ansiolíticos do extrato de <i>C. citratus</i> em camundongos	Administração oral do extrato aquoso de <i>C. citratus</i> (25, 50 e 100 mg/kg), 60 min antes das observações comportamentais
Hasanzadeh et al. <sup>48</sup>	<i>Lavandula officinalis</i> Chaix LAVANDA	Ensaio clínico randomizado aberto controlado	Investigar os efeitos de aplicação de frio, inalação de óleo essencial de lavanda ou sua combinação na dor e ansiedade em pacientes durante remoção de tubo torácico pós-cirurgia	Inalação de 1-2 gotas de óleo essencial de lavanda contido em uma bola de algodão durante 20 minutos.
Nasiri et al. <sup>43</sup>		Ensaio clínico randomizado cruzado placebo controlado	Avaliar eficácia da inalação do óleo essencial de lavanda para insônia em pacientes diabéticos	Inalação de 3 gotas de óleo essencial de lavanda contido em pano de linho por 5 min durante 4 semanas
Tugut et al. <sup>34</sup>			Comparar níveis de ansiedade em mulheres submetidas a exame ginecológico antes e depois da consulta tratadas com aromaterapia com óleo de lavanda ou placebo	Inalação do óleo essencial de lavanda a 10% disperso por lâmpada na sala do exame ginecológico por 10-15 minutos
Seifritz et al. <sup>26</sup>		Ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado	Avaliar se a melhora na qualidade do sono atribuída ao Silexan® se deve ao seu efeito ansiolítico primário ou a efeito sedativo secundário	Administração oral de 80 mg de Silexan® por dia durante 10 semanas
Abbaszade et al. <sup>37</sup>			Avaliar o efeito ansiolítico da lavanda em pacientes submetidos a biópsia de medula óssea	Inalação de 3 gotas do óleo essencial de lavanda a 10% contido em uma bola de algodão durante 15 min
Kasper et al. <sup>27</sup>			Avaliar eficácia do Silexan® em reduzir os níveis de ansiedade e em melhorar a qualidade do sono	Administração oral de uma cápsula gelatinosa de liberação lenta contendo 80 mg de Silexan® por dia durante 10 semanas
Bazrafshan et al. <sup>44</sup>		Ensaio clínico randomizado mono cego controlado	Avaliar o efeito do chá de lavanda nos níveis médios de depressão, ansiedade-traço e ansiedade-estado em idosos	Administração oral da infusão de lavanda (2g de droga vegetal) duas vezes por dia durante duas semanas
Karaman et al. <sup>35</sup>			Avaliar a efetividade da aromaterapia com lavanda sobre a dor, ansiedade e nível de satisfação associados à canulação venosa periférica em pacientes submetidos a cirurgia.	Inalação de 2 gotas de óleo essencial de lavanda a 1% contido em uma gaze por 5 min antes da canulação e durante o procedimento
Jaruzel et al. <sup>36</sup>		Estudo observacional piloto	Avaliar o uso de adesivo de lavanda na variabilidade da ansiedade e de sinais vitais durante o período pré-operatório para cirurgia de mama.	Adesivo de lavanda avaliados a cada 15 min após a colocação do adesivo até o início da anestesia para a cirurgia (cerca de 58 min)
Velasco-Rodríguez et al. <sup>49</sup>		Estudo piloto não randomizado cruzado	Analisar o efeito de aromaterapia com óleo de lavanda nos níveis séricos de melatonina em idosos	Inalação de 5 gotas de óleo essencial de lavanda a 100% diluído em 20 mL de água e colocado em um dispersor durante 30 min, 2 sessões por semana durante 4 semanas
Rahmati et al. <sup>15</sup>	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Estudar os efeitos do extrato de lavanda na perda de memória, ansiedade e comportamento depressivo induzidos por escopolamina em ratos	Administração intraperitoneal de extrato hidroalcoólico de lavanda (100, 200 e 400 mg/kg) 30 min antes da administração de escopolamina durante 12 dias	
Shady et al. <sup>50</sup>	Estudo prospectivo não randomizado aberto	Examinar os efeitos de adesivos de óleo de lavanda em pacientes internados em unidade de hematologia-oncologia	Adesivos contendo 55 mL de óleo essencial de lavanda aderidos às vestes dos pacientes durante 6-10 h por noite durante 3 meses	
Keefe et al. <sup>30</sup>	<i>Matricaria chamomilla</i> L. CAMOMILA	Ensaio clínico randomizado aberto placebo controlado	Analisar os efeitos da camomila sobre os classificadores de gravidade do transtorno de ansiedade generalizada e sua segurança	Administração oral de cápsulas de camomila contendo 500 mg do extrato seco 3 vezes ao dia durante 8 semanas
Mao et al. <sup>28</sup>		Ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado	Avaliar o uso a longo prazo da camomila para a prevenção da recorrência de sintomas do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)	Administração oral de cápsulas de camomila contendo 500 mg do extrato seco 3 vezes ao dia durante 26 semanas
Amsterdam et al. <sup>29</sup>		Ensaio clínico aberto	Examinar o putativo efeito antidepressivo da camomila em indivíduos diagnosticados com transtorno de ansiedade generalizada com ou sem depressão	Administração oral de cápsulas de camomila contendo 500 mg do extrato seco 3 vezes ao dia durante 8 semanas

Continua

Quadro 2. Caracterização geral dos artigos científicos selecionados.

continuação

Referência	Espécie vegetal/ Nome popular	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Forma de uso/ Posologia	
Haybar et al. <sup>39</sup>	<i>Melissa officinalis</i> L. MELISSA	Ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado	Determinar os efeitos da melissa na depressão, ansiedade, estresse e distúrbios do sono em pacientes com angina estável crônica	Administração oral de 3 cápsulas de melissa por dia contendo 1 g do extrato durante 8 semanas.	
Heydari et al. <sup>51</sup>			Examinar o efeito da melissa na saúde psicológica de adolescentes do sexo feminino	Administração oral de cápsulas de melissa contendo 600 mg do extrato 2 vezes ao dia por 7 dias do ciclo menstrual, durante 3 ciclos	
Hajhashemi, Safaei <sup>18</sup>		Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Avaliar o efeito hipnótico de <i>Coriandrum sativum</i> , <i>Ziziphus jujuba</i> , <i>Lavandula angustifolia</i> e <i>Melissa officinalis</i> em camundongos para selecionar os mais eficazes para uma fórmula de combinação	Administração oral do extrato hidroalcoólico de melissa (200, 400 e 800 mg/kg) 1 hora antes da indução do sono	
Ghazizadeh et al. <sup>16</sup>			Avaliar o efeito da melissa na ansiedade, comportamento depressivo, estresse oxidativo e apoptose em camundongos	Administração oral do extrato hidroalcoólico de melissa (50, 75 e 150 mg/kg) por 14 dias	
Aman et al. <sup>17</sup>	<i>Passiflora incarnata</i> L. MARACUJÁ	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Avaliar a atividade antinociceptiva, ansiolítica e sedativa de <i>P. incarnata</i> em modelo de alodinia neuropática diabética induzida por estreptozotocina e vulvodinia em roedores.	Administração oral de extrato metanólico de <i>P. incarnata</i> (150, 200 e 250 mg/kg) 30 min antes da indução da alodinia	
Guerrero, Medina <sup>52</sup>			Analisar o efeito do extrato de <i>P. incarnata</i> sobre o sono em ratos	Administração oral de extrato hidroetanólico de <i>P. incarnata</i> (500 mg/kg) durante 7 dias	
Jawna-Zbońska et al. <sup>53</sup>			Avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da administração a longo prazo de <i>P. incarnata</i> em ratos.	Administração oral de extrato etanólico de <i>P. incarnata</i> (30, 100 ou 300 mg/kg/dia) durante 7 semanas	
Kim et al. <sup>19</sup>			Avaliar o efeito indutor de sono do extrato da <i>P. incarnata</i> em roedores.	Administração oral de extrato hidroetanólico de <i>P. incarnata</i> em dose única (500 (mg/kg) ou 250 (mg/kg/dia) durante 5 dias	
Kim et al. <sup>54</sup>			Avaliar eficácia da administração repetida de <i>P. incarnata</i> na melhora da memória em roedores	Administração oral de extrato etanólico de <i>P. incarnata</i> (10, 50 ou 100 mg/kg/dia) por 3 dias	
Kim, Yi <sup>20</sup>			Avaliar alteração de padrões metabólicos ou comportamentais do extrato de <i>P. incarnata</i> em camundongos	Administração oral do extrato etanólico de <i>P. incarnata</i> (500 mg/kg/dia) por 5 dias	
Dantas et al. <sup>40</sup>			Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado	Comparar os efeitos da <i>P. incarnata</i> e do Midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos à exodontia do terceiro molar mandibular	Administração oral de comprimido de <i>P. incarnata</i> (260 mg) 30 min antes do procedimento
Rokhtabnak et al. <sup>38</sup>				Comparar o efeito sedativo da melatonina pré-operatória e <i>P. incarnata</i> em pacientes submetidos à cirurgia eletiva	Administração oral de <i>P. incarnata</i> (1000 mg) 1 h antes da cirurgia
Lee et al. <sup>45</sup>				Investigar os efeitos da <i>P. incarnata</i> nos parâmetros polissonográficos do sono em indivíduos com distúrbio de insônia	Administração oral de extrato etanólico de <i>P. incarnata</i> (60 mg) durante 2 semanas
Cunha et al. <sup>41</sup>			Ensaio clínico randomizado triplo cego placebo controlado	Comparar os efeitos de <i>P. incarnata</i> , <i>Erythrina mulungu</i> e Midazolam no controle da ansiedade em pacientes submetidos à extração do terceiro molar	Administração oral de extrato etanólico de <i>P. incarnata</i> (500mg) 1 h antes do procedimento
Canella et al. <sup>55</sup>	Estudo observacional exploratório qualitativo	Explorar as experiências e percepções de pacientes sobre o uso de <i>P. incarnata</i>	Administração oral de extrato etanólico de <i>P. incarnata</i> 9-10 gotas por dia durante 6-8 semanas		
Wang et al. <sup>22</sup>	<i>Piper methysticum</i> G. Forst KAVA-KAVA	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Avaliar os efeitos das exposições aguda e crônica à kava-kava e kavalactonas na ansiedade, agressividade e sociabilidade de peixes-zebra adultos, suas respostas neuroquímicas, neuroendócrinas e genômica.	Os peixes foram expostos ao extrato aquoso de kava-kava (10, 20 e 50 mg/L) por 20 min ou ao extrato aquoso de kava-kava (5 mg/L) por 7 dias	
Sarris et al. <sup>31</sup>		Ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado	Avaliar a eficácia e segurança da kava-kava no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada	Administração oral de comprimidos padronizados de kava-kava (120 mg de kavalactonas) 2 vezes por dia por 16 semanas	

continua

**Quadro 2.** Caracterização geral dos artigos científicos selecionados.

Referência	Espécie vegetal/ Nome popular	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Forma de uso/ Posologia
Roh et al. <sup>46</sup>	<i>Valeriana officinalis</i> L. VALERIANA	Ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado	Investigar os efeitos da valeriana na conectividade funcional cerebral em voluntários não clínicos sob estresse psicológico.	Administração oral de cápsula contendo extrato etanólico da raiz de valeriana (100 mg) 3 vezes ao dia por 4 semanas
Mineo et al. <sup>47</sup>			Investigar os efeitos do extrato de valeriana na excitabilidade cortical de adultos saudáveis	Administração oral de 3 cápsulas (300 mg) do extrato de valeriana (900 mg no total) 1 h e 6 h antes da análise experimental
Farah et al. <sup>42</sup>			Avaliar a eficácia da valeriana em controlar a ansiedade em pacientes durante extração do terceiro molar mandibular	Administração oral de cápsula contendo extrato de valeriana (100 mg) 60 min antes do procedimento cirúrgico
Ahmadi et al. <sup>32</sup>			Avaliar a eficácia e a segurança da valeriana em prevenir os eventos adversos neuropsiquiátricos do Efavirenz em pacientes HIV positivos	Administração oral de cápsula contendo pó da raiz de valeriana (530 mg) 1 hora antes de dormir durante 4 semanas
Torres- Hernandez et al. <sup>23</sup>		Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>	Estabelecer método barato e acurado para testar a eficácia psicoativa de misturas complexas de extratos brutos de plantas usando peixes-zebra	Imersão por 30 min em solução contendo extrato da raiz de valeriana (1 - 7 mg/mL) antes dos procedimentos experimentais
Choi et al. <sup>24</sup>			Avaliar o efeito promotor de sono da valeriana e lúpulo, separados e combinados, em moscas da fruta	Imersão a meios ágar-sacarose adicionados de soluções aquosas de extrato de valeriana (2 - 20 mg/mL) durante 5 dias
Jo et al. <sup>25</sup>			Avaliar a atividade de melhora do sono de plantas medicinais, dentre elas a valeriana, em modelo de <i>Drosophila</i>	Imersão a meios ágar-sacarose adicionados de soluções aquosas de extrato de valeriana (1 - 20 mg) durante 5 dias

Nos tópicos a seguir, são apresentados os principais resultados encontrados nos artigos selecionados de acordo com as plantas pesquisadas.

### *Cymbopogon citratus* - Capim Santo

O potencial efeito ansiolítico de *C. citratus* foi abordado por três artigos. Goes et al.<sup>33</sup> afirmam que uma breve exposição inalatória ao óleo essencial de *C. citratus* em pacientes saudáveis submetidos a situação ansiogênica é capaz de promover efeitos ansiolíticos imediatamente após a administração do tratamento (níveis basais de ansiedade), contudo não houve inibição da resposta ansiosa à tarefa. Já em modelos animais, Umukoro et al.<sup>14</sup> demonstraram que *C. citratus* induziu efeito ansiolítico, redução da atividade motora espontânea e interação social por meio de testes comportamentais em camundongos. Mendes-Hacke et al.<sup>21</sup>, utilizando peixes-zebra, demonstraram redução estatisticamente significativa da ansiedade com provável envolvimento dos receptores GABA<sub>A</sub>.

### *Lavandula officinalis* - Lavanda

A maioria dos estudos com *L. officinalis* foi em seres humanos, contudo apenas três do tipo ensaios clínicos randomizados duplos-cegos e controlados. A maioria desses estudos demonstrou alterações estatisticamente significantes nos escores avaliados, com reduções nos que abordaram ansiedade e melhorias nos que abordaram quantidade e qualidade de sono<sup>15,17,26,27,34-37,43,44,48</sup>. Exceção foi o estudo de Velasco-Rodríguez et al.<sup>49</sup> que avaliou apenas alterações nos níveis séricos de melatonina, hormônio envolvido na indução do sono e que estaria relacionado com uma boa qualidade e quantidade de sono. Em relação aos seus efeitos sobre o sono, estudo

utilizando o fitoterápico Silexan® indica que o efeito sedativo da lavanda é um efeito secundário mediado pela sua ação ansiolítica e não um efeito direto<sup>26</sup>. Os estudos clínicos demonstraram ainda efeito analgésico<sup>34,35,48</sup> e antidepressivo<sup>44</sup>. No único estudo pré-clínico, Rahmati et al.<sup>15</sup> encontraram uma relação dose-dependente na redução dos comportamentos ansiosos e depressivos em ratos.

### *Matricaria chamomilla* - Camomila

Três estudos foram selecionados para a *M. chamomilla*, sendo todos ensaios clínicos<sup>28,29,30</sup>. Amsterdam et al.<sup>29</sup> demonstraram diminuição significativamente maior dos sintomas de ansiedade em pacientes com diagnóstico de transtorno de ansiedade associados à depressão comparados com pacientes com diagnóstico apenas de TAG. Ademais, foi demonstrada atenuação da sintomatologia em pacientes com TAG, porém sem alteração no risco de recaída da doença<sup>28</sup>. Keefe et al.<sup>30</sup> observaram reduções dos sintomas de ansiedade, de severos e moderados para leves. Vale destacar que o tratamento com *M. chamomilla* durante oito semanas<sup>29</sup> ou 26 semanas<sup>28</sup> consecutivas foi considerado seguro visto que não foram observados efeitos adversos severos.

### *Melissa officinalis* - Melissa

Quatro estudos incluídos na presente revisão avaliaram os efeitos calmantes da *M. officinalis*. Os estudos pré-clínicos demonstraram efeito indutor do sono dose-dependente do extrato hidroalcoólico de melissa, similar ao fármaco Diazepam, com redução do tempo de início e aumento da duração do sono, bem como diminuição da ansiedade e do comportamento depressivo<sup>16,18</sup>. Além disso, o extrato de melissa inibiu o estresse oxidativo e

vias de apoptose no córtex pré frontal e hipocampo de camundongos<sup>16</sup>.

Heydari et al.<sup>51</sup> selecionaram 100 participantes diagnosticadas com síndrome pré-menstrual e observaram melhora nos sintomas de ansiedade, transtorno do sono e transtorno de função social. Os autores consideraram o tratamento com *M. officinalis* uma boa alternativa ao uso de psicofármacos sintéticos, podendo ser usada para tratar ansiedade, insônia e depressão. Já Haybar et al.<sup>39</sup> estudaram os efeitos dessa planta no combate aos sintomas psicossomáticos em pacientes com angina estável, observando melhora nos escores de ansiedade, depressão, estresse e sono em comparação ao grupo controle.

### ***Passiflora Incarnata* - Maracujá**

Os efeitos da *P. incarnata* foram avaliados em diversos tipos de estudos tanto em animais quanto em humanos, totalizando 11 estudos selecionados. O efeito sedativo da *P. incarnata* foi avaliado em modelos animais, observando-se incremento no tempo total de sono<sup>52</sup>, além de aumento do tempo de fechamento palpebral e imobilidade em roedores<sup>19</sup>, bem como o efeito indutor do sono<sup>17,53</sup>. Já na avaliação do efeito ansiolítico, constatou-se que roedores tratados com *P. incarnata* apresentaram menores níveis de ansiedade<sup>17,53</sup>, além de apresentarem níveis do hormônio liberador de corticotrofina e receptores de glicocorticoide significativamente diminuídos<sup>53</sup>. No estudo de Aman et al.<sup>17</sup>, a atividade ansiolítica e sedativa do maracujá se mostrou similar à do Diazepam. O tratamento dos animais com extrato de *P. incarnata* também provocou aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro<sup>54</sup>, dos níveis sanguíneos de melatonina<sup>19,20</sup> e melhora da memória<sup>53,54</sup>.

Em humanos, o efeito sedativo da *P. incarnata* foi avaliado em apenas um estudo<sup>45</sup> e foi observado aumento significativo no tempo total de sono dos participantes que usaram seu extrato. Contudo, a eficiência do sono não foi estatisticamente diferente entre o grupo da *P. incarnata* e o placebo. Enquanto em estudo observacional, Canella et al.<sup>55</sup> apresentaram resultados favoráveis ao uso da *P. incarnata* devido ao seu efeito ansiolítico relatado por seis dos oito participantes. O efeito ansiolítico da *P. incarnata* também foi avaliado em pacientes submetidos à extração de terceiro molar e a cirurgias eletivas. Na extração de terceiro molar, a ação ansiolítica da *P. incarnata* foi semelhante à do Midazolam e maior que o placebo<sup>40,41</sup>. Nas cirurgias eletivas, o pré-tratamento dos pacientes com *P. incarnata* reduziu a ansiedade de maneira semelhante à melatonina e produziu um efeito sedativo inferior ao da melatonina, contudo sua ação causou menos efeitos colaterais<sup>38</sup>.

### ***Valeriana officinalis* - Valeriana**

Sete estudos avaliaram os efeitos da *V. officinalis*, sendo a maioria ensaios clínicos. A planta induziu efeito ansiolítico e relaxante significativo durante a extração do terceiro molar em humanos, em contraste com o

Midazolam, não foram observados efeitos adversos como a redução da pressão arterial ou amnésia retrógrada, entretanto foi menos eficaz que este<sup>42</sup>. A valeriana também foi capaz de melhorar o sono, a ansiedade e diminuir os pensamentos suicidas em estudo com 51 pacientes HIV positivos sob uso de Efavirenz, medicamento que provoca efeitos psiquiátricos adversos<sup>32</sup>.

Já em estudos utilizando eletroencefalograma em repouso e estimulação magnética transcraniana em humanos, o extrato de valeriana demonstrou capacidade ansiolítica através da alteração da conectividade cerebral e da diminuição da facilitação intracortical<sup>46,47</sup>.

Nos estudos experimentais pré-clínicos envolvendo modelos animais, o extrato de valeriana não induziu efeito sedativo significativo em peixe zebra, mas foi capaz de reverter os efeitos do Pentilenotetrazol (PTZ), substância ansiogênica<sup>23</sup>. Já em moscas-da-fruta, o extrato de valeriana foi capaz de diminuir a atividade locomotora demonstrando efeito sedativo<sup>24,25</sup>.

### ***Piper methysticum* - Kava-kava**

Apenas dois estudos que avaliaram os efeitos da *P. methysticum* foram incluídos nesta revisão, um ensaio clínico e um estudo pré-clínico. Sarris et al.<sup>31</sup> avaliaram a eficácia do extrato aquoso de *P. methysticum* contra o TAG em estudo envolvendo 171 pacientes, no entanto, não apresentou eficácia para essa condição. Já Wang et al.<sup>22</sup> em estudo utilizando peixes-zebra, observaram reduções em todos os parâmetros avaliados, associando-as a um efeito sedativo dose-dependente. Ambos os estudos avaliaram o risco de lesão hepática provocada por ervas, porém apesar de no estudo clínico os pacientes que receberam a *P. methysticum* apresentarem anormalidades nos testes de função hepática mais frequentes, nenhum participante preencheu os critérios para lesão hepática induzida por ervas. Dessa forma, os estudos consideraram *P. methysticum* como relativamente segura para uso crônico.

## **DISCUSSÃO**

O presente artigo reuniu evidências sobre os efeitos ansiolíticos e/ou sedativos de sete espécies vegetais comumente utilizadas, seja na forma de preparações à base de plantas medicinais (extratos, infusões, óleos essenciais) ou do medicamento ou produto tradicional fitoterápico. Rosa et al.<sup>56</sup> observaram, em estudo qualitativo, que a principal ação terapêutica investigada no uso de fitoterápicos na atenção básica foi o efeito calmante para tratamento de sintomas da ansiedade. Ao mesmo tempo, relataram falhas na divulgação dos resultados de estudos para profissionais médicos demonstrando a necessidade de aumentar estudos como este que reúnam evidências científicas sobre a prática da fitoterapia.

Uma vez que as plantas selecionadas na presente abordagem são recomendadas pelo Ministério da Saúde do

Brasil para tratamento ou como terapia complementar de transtornos ansiosos e do sono<sup>11-13</sup>, é importante ressaltar o bom número de estudos clínicos identificados, já que tais trabalhos (comparativos, duplo-cegos e randomizados), são considerados padrão-ouro para verificação da eficácia de medicamentos<sup>57</sup>. Contudo, ainda existe resistência na prescrição e utilização dessas plantas pelos profissionais, explicada, em parte, pela pouca integração entre saber popular e conhecimento científico<sup>6</sup>, assim também pela falha na inserção do conteúdo fitoterápico nos currículos médicos<sup>56,58</sup>.

A avaliação da eficácia de plantas medicinais em geral é uma tarefa complexa, visto que a composição química do preparado fitoterápico depende de vários fatores, tais como: diferenças genéticas, diferenças ambientais, qualidade do solo, diferenças nas partes da planta utilizadas, época de colheita, métodos de preparação, entre outros<sup>59</sup>. Essa complexidade do preparo dos extratos vegetais dificulta o desenvolvimento de produtos fitoterápicos baseado em evidências<sup>60</sup>. Desse modo, é difícil produzir extratos padronizados com composição química reprodutível e, conseqüentemente, com atividade farmacológica reprodutível, principalmente quando os extratos são produzidos por diferentes fabricantes<sup>59,61,62</sup>.

Ainda, destaca-se na presente revisão, que seis espécies vegetais (capim santo, lavanda, melissa, maracujá, camomila e valeriana) apresentaram efeitos ansiolíticos comprovados nos ensaios clínicos analisados. A exceção foi a kava-kava (*P. methysticum*) que apresentou efeito sedativo e redução dos níveis de ansiedade em modelo animal, contudo não demonstrou efeito ansiolítico no único estudo clínico avaliado. Tal resultado pode ser justificado pela baixa tolerabilidade da planta, o que limita a dose a ser empregada<sup>63</sup> e pela complexidade do tratamento farmacológico do TAG, uma vez que a eficácia de drogas recomendadas varia muito<sup>64</sup>. Embora revisões recentes tenham demonstrado resultados inconsistentes relacionados à eficácia da kava-kava no tratamento da ansiedade a longo prazo, esta apresenta-se como uma opção para a ansiedade não-patológica<sup>64,65</sup>, sendo oficialmente indicada para o tratamento de sintomas leves a moderados de ansiedade, em curto prazo (1-8 semanas de tratamento)<sup>11</sup>.

A modulação do sistema GABAérgico é um dos principais mecanismos responsáveis pelos efeitos ansiolíticos dos medicamentos sintéticos<sup>67</sup> e também medeia os efeitos ansiolíticos das plantas analisadas<sup>9,33,43,52,67</sup>. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a camomila (*M. chamomilla*) tem recomendação para fins sedativos e ansiolíticos<sup>13</sup>. No entanto, nos estudos selecionados apenas os seus efeitos ansiolíticos foram avaliados<sup>28-30</sup>. Uma pesquisa pré-clínica realizada por Avallone et al.<sup>68</sup> revelou efeitos farmacológicos da camomila mediados pela modulação do sistema GABA, destacando-se como um dos constituintes ativos a flavona apigenina, que atua como um ligante do receptor de

benzodiazepina com atividade ansiolítica. Já Yamada et al.<sup>69</sup> observaram que o vapor do óleo de camomila modulava a secreção do hormônio adrenocorticotrófico em camundongos, sugerindo como um dos mecanismos de ação da camomila na redução da ansiedade.

Estudos *in vitro* já haviam demonstrado atividade ansiolítica do extrato aquoso e metanólico da melissa (*M. officinalis*) por meio da elevação dos níveis de GABA em decorrência da inibição da GABA-transaminase, enzima responsável por degradar o neurotransmissor GABA e, alvo na terapia da ansiedade, epilepsia e outros distúrbios neurológicos relacionados<sup>17,70</sup>. Na presente revisão, foi demonstrado a eficácia do extrato de melissa após vários dias de uso<sup>16,18</sup>. No entanto, Aldave et al.<sup>71</sup> obtiveram resultados estatisticamente positivos logo após a primeira administração do extrato etanólico da melissa em crianças que foram posteriormente submetidas a tratamentos odontológicos, demonstrando efeito ansiolítico agudo atribuído à planta. Corroborando esses achados, em estudo duplo-cego e randomizado usando o extrato de melissa e placebo, o uso agudo da melissa (600 mg) demonstrou um aumento significativo na calma autoavaliada e redução do estado de alerta em indivíduos por meio de um teste de simulação de estressor de intensidade definida<sup>72</sup>.

O maracujá (*P. incarnata*) é uma planta medicinal importante na medicina herbal para tratar ansiedade ou nervosismo, TAG, sintomas de abstinência de opiáceos, insônia, neuralgia, convulsão, dentre outras patologias<sup>73</sup>. Seus principais constituintes incluem alcaloides como crisina, flavonoides como isovitexina e *schaftoside* e compostos fenólicos<sup>74</sup>. Sua atividade ansiolítica também foi postulada a partir da modulação do sistema GABAérgico através da inibição da recaptação do GABA e modulação do complexo do receptor GABA<sup>53,75,76</sup>.

Na presente revisão, dois ensaios clínicos avaliaram a eficácia ansiolítica do Silexan®, preparação oral de cápsulas de óleo de lavanda (*L. officinalis*). Resultados obtidos por Woelk e Schlafke<sup>77</sup> mostraram que o Silexan® melhora efetivamente a ansiedade generalizada comparável ao benzodiazepínico Lorazepam, ansiolítico clássico que atua potencializando a ação inibitória do neurotransmissor GABA, corroborando estes estudos. Contudo, os efeitos ansiolíticos e antidepressivos atribuídos ao óleo essencial da lavanda e de seus principais componentes como o linalol também podem ser atribuídos a um antagonismo no receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) do glutamato e à inibição do transportador de serotonina (SERT)<sup>78</sup>.

A valeriana (*V. officinalis*) é oficialmente indicada como sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade e comumente utilizada na forma de medicamentos fitoterápicos padronizados<sup>13</sup>. Ela destacou-se na presente revisão como a planta com maior quantidade de ensaios clínicos randomizados duplos-cego controlados, quatro no total, nos quais suas ações ansiolítica e sedativa foram



evidenciadas<sup>32,42,46,47,79,80</sup>. Awad et al.<sup>70</sup> demonstraram que a valeriana estimulou a atividade da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), enzima que participa da formação do GABA, influenciando os níveis cerebrais de GABA e da sua neurotransmissão evidenciando um provável mecanismo envolvido em suas propriedades farmacológicas.

O capim santo (*C. citratus*), por sua vez, também teve seu potencial ansiolítico analisado nos estudos selecionados, sendo demonstrado no estudo de Mendes et al.<sup>21</sup> o envolvimento dos receptores GABA<sub>A</sub> no seu mecanismo de ação ansiolítico. De fato, a participação dos receptores GABA<sub>A</sub> nos efeitos calmantes do capim santo também já havia sido relatada previamente<sup>81</sup>.

Vale ressaltar que no recorte temporal analisado não foi selecionado nenhum estudo envolvendo a espécie medicinal *L. alba*, conhecida popularmente como erva cidreira brasileira, espécie nativa da Mata Atlântica<sup>82</sup>. Apesar de ser uma planta bastante utilizada no Brasil<sup>83</sup> e estar presente no Formulário de Fitoterápicos com indicações como ansiolítico e sedativo leve<sup>11</sup>, destaca-se a necessidade da realização de estudos clínicos controlados para validação de sua eficácia clínica no contexto da saúde mental.

Embora tenha sido possível demonstrar efeito ansiolítico e/ou indutor do sono para a maioria das plantas avaliadas, a presente revisão destaca que apesar de evidências pré-clínicas consistentes, nem todos os estudos clínicos demonstraram eficácia ansiolítica e/ou sedativa para as plantas investigadas. Os principais modelos experimentais foram em ratos, camundongos, moscas e peixes-zebra que, em sua maioria, foram submetidos a estresses previamente induzidos para posterior avaliação do efeito da espécie vegetal. As maiores limitações em tais estudos envolvem a difícil abordagem de ansiedade, uma vez que modelos animais não conseguem reproduzir totalmente as características fisiológicas, patofisiológicas ou comportamentais em humanos<sup>80,84,85</sup>. Além disso, uma consideração importante é que ao serem administrados em humanos, os constituintes das plantas sofrem metabolismo significativo via processos enzimáticos e hepáticos, sendo biotransformados em novas estruturas químicas. Assim, as evidências dos ensaios pré-clínicos nem sempre podem ser extrapoladas para a eficácia clínica em humanos<sup>61</sup>.

Nos estudos clínicos, a principal forma de administração foi a oral, através de cápsulas contendo o extrato da espécie vegetal ou infusões, além de outras formas como a aromaterapia e a massoterapia. A via oral é mais conveniente devido à praticidade na administração e segurança<sup>86</sup> e, destaca-se como a principal via de uso de preparações caseiras de plantas medicinais na forma de infusões ou decocções<sup>87</sup>. Contudo, nos estudos com *C. citratus* e *L. officinalis* o uso aromaterápico por meio do óleo essencial foi utilizado. Salienta-se, no entanto, a dificuldade na padronização das doses nesses estudos, que em sua maioria, adotaram gotas como unidade de medida,

variando de 2 a 6 gotas, e o tempo mensurado em minutos, variando de 5 a 30 minutos.

Ademais, a aferição dos efeitos ansiolíticos e sedativos nos estudos clínicos se deu, principalmente, por meio de escalas e questionários, instrumentos de análise suscetíveis à subjetividade<sup>88</sup>, sendo importante destacar a grande variedade de instrumentos utilizados, bem como diferentes metodologias e parâmetros, o que torna difícil comparar os diversos estudos analisados. Ainda, vale ressaltar a grande variabilidade do que seria considerado uma “exposição crônica”, variando de 4 semanas<sup>89</sup> até 16 semanas<sup>31</sup>. Uma provável explicação poderia ser em relação ao tempo que cada um dos princípios ativos das diferentes plantas demora para se acumular ao ponto de manter sua concentração estabilizada dentro de uma janela terapêutica no período entre doses<sup>90</sup>.

A despeito das limitações destacadas, um dos fatores que motivam a busca por novos ansiolíticos é a preocupação com os efeitos adversos das drogas atuais<sup>57</sup>, o que pode ser evidenciado pela relevante prevalência de pacientes com transtornos ansiosos que utilizam plantas medicinais e fitoterápicos, cerca de mais de 20% desses pacientes<sup>91</sup>. Embora os fitoterápicos não sejam desprovidos de efeitos indesejados e interações medicamentosas, em geral, não estão relacionados com a dependência química<sup>6</sup>. Nesse sentido, os estudos clínicos selecionados que avaliaram a ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento com as plantas medicinais, apontam sua segurança<sup>27,31,42,79</sup>. Importante destacar o estudo de Ozturk e Kalyaci<sup>92</sup>, que analisaram a segurança da *P. incarnata* na gestação e identificaram morte neonatal e outras intercorrências durante o parto. Os autores ressaltam que apesar dos fitoterápicos serem produtos naturais, isso não significa que sejam sempre seguros, especialmente durante a gravidez.

O presente estudo ressalta, portanto, que apesar das limitações na validação das propriedades farmacológicas de plantas medicinais no contexto da saúde mental, a fitoterapia se destaca como uma prática integrativa e complementar apoiada por evidências científicas, podendo auxiliar na redução de sintomas ansiosos e de insônia.

O avanço no campo da psicofarmacologia de plantas medicinais depende de ensaios padronizados e que explorem diversos campos, tais como: as vias neuroquímicas específicas implicadas na patogênese de distúrbios psiquiátricos e as respectivas plantas medicinais e fitoterápicos que são conhecidos por afetar essas vias, os polimorfismos do citocromo P450 e da glicoproteína P que afetam a metabolização do constituinte ativo do medicamento fitoterápico e as diferenças epigenéticas afetadas entre constituintes ativos individuais *versus* extratos inteiros<sup>61</sup>. Espera-se, por conseguinte, a superação dos principais desafios na pesquisa na área da fitoterapia para validação do saber popular baseando-se em evidências científicas de qualidade.

## CONCLUSÕES

A presente revisão demonstrou os efeitos ansiolíticos para as plantas medicinais capim santo (*C. citratus*), lavanda (*L. officinalis*), melissa (*M. officinalis*), maracujá (*P. incarnata*) e valeriana (*V. officinalis*) e sedativos para melissa, maracujá e valeriana evidenciados tanto por estudos pré-clínicos como por clínicos. Plantas como kava-kava (*P. methysticum*) tiveram seu efeito sedativo evidenciado apenas por estudo pré-clínico ao passo que

camomila (*M. chamomilla*) apresentou eficácia clínica ansiolítica. Ademais, efeitos antidepressivos foram relatados para lavanda e melissa nos estudos pré-clínicos e para melissa e valeriana nos estudos clínicos. Destaca-se, portanto, que as plantas medicinais analisadas podem ser úteis principalmente no tratamento de sintomas ansiosos e de insônia auxiliando na redução dos sintomas psicológicos consequentes da pandemia da Covid-19, no entanto, se faz necessário investimentos para melhor padronização das pesquisas na área da fitoterapia.

**Agradecimentos:** À Universidade Federal do Semi-Árido (UFERSA) e Pró- Reitoria de Extensão e Cultura – PROEC (UFERSA) pelo apoio financeiro e institucional.

**Participação dos autores:** *Mendonça-Neto JJ, Costa SSL, Barboza VN, Vale CMGC:* concepção do estudo, revisão bibliográfica, busca, análise e interpretação de dados, redação preliminar do manuscrito. *Nunes FVA, Aires CAM, Moraes M, Brito TS:* concepção do estudo, interpretação de dados, revisão intelectual crítica, redação final do manuscrito. Todos os autores participaram da aprovação final do manuscrito para publicação.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). What is a pandemic? Geneve; 2010. Available from: [https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/pandemic/en/](https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/)
- Talevi D, Socci V, Carai M, Carnaghi G, Faleri S, Trebbi E, et al. Mental health outcomes of the covid-19 pandemic. *Riv Psichiatr.* 2020;1;55(3):137-44. doi: <https://doi.org/10.1708/3382.33569>.
- Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019686. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19686>.
- Park SC, Park YC. Mental health care measures in response to the 2019 novel coronavirus outbreak in Korea. *Psychiatry Investig.* 2020;17:85-6. doi: <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0058>.
- Portella CFS, Ghelman R, Abdala CVM, Schweitzer MC. Evidence map on the contributions of traditional, complementary and integrative medicines for health care in times of COVID-19. *Integr Med Res.* 2020;9(3):100473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100473>.
- Carmona F, Pereira AMS. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Braz J Pharmacogn.* 2013;23(2):379-85. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000018>.
- Zorzaneli RT, et al. Consumo do benzodiazepínico clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2019;24(8):3129-40. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.23232017>.
- World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. WHO/MSD/ME; 2017. Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/).
- Munhoz TN, Nunes BP, Wehrmeister FC, Santos IS, Matijasevich A. A nationwide population-based study of depression in Brazil. *J Affect Disord.* 2016;192:226-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.038>.
- Lopes CS. Como está a saúde mental dos brasileiros? A importância das coortes de nascimento para melhor compreensão do problema. *Cad Saúde Pública.* 2020;36(2):e00005020. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00005020>.
- Brasil. Formulário de fitoterápicos Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011. p.125.
- Brasil. Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018. p.160.
- Brasil. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016. p.115.
- Umukoro S, Ben-Azu B, Iyiola AO, Adeboye B, Ajayi AM, Adebesin A, et al. Evaluation of the anticonvulsant and anxiolytic-like activities of aqueous leaf extract of *Cymbopogon citratus* in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020;31(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0100>.
- Rahmati B, Kiasalari Z, Roghani M, Khalili M, Ansari F. Antidepressant and anxiolytic activity of *Lavandula officinalis* aerial parts hydroalcoholic extract in scopolamine-treated rats. *Pharm Biol.* 2017;55(1):958-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2017.1285320>.
- Ghazizadeh J, Hamedeyazdan S, Torbati M, Farajdokht F, Fakhari A, Mahmoudi J, et al. Melissa officinalis L. hydroalcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. *Exp Physiol.* 2020;105(4):707-20. doi: <https://doi.org/10.1113/EP088254>.
- Aman U, Subhan F, Shahid M, Akbar S, Ahmad N, Ali G, et al. *Passiflora incarnata* attenuation of neuropathic allodynia and vulvodinia apropos GABA-ergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):1-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1048-6>.
- Hajhashemi V, Safaei A. Hypnotic effect of *Coriandrum sativum*, *Ziziphus jujuba*, *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* extracts in mice. *Res Pharm Sci.* 2015;10(6):477-84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4698858/>.

19. Kim GH, Kim Y, Yoon S, Kim SJ, Yi SS. Sleep-inducing effect of *Passiflora incarnata* L. extract by single and repeated oral administration in rodent animals. *Food Sci Nutr*. 2020;8(1):557-66. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1341>.
20. Kim GH, Yi SS. Chronic oral administration of *Passiflora incarnata* extract has no abnormal effects on metabolic and behavioral parameters in mice, except to induce sleep. *Lab Anim Res*. 2019;35:1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s42826-019-0034-9>.
21. Mendes Hacke AC, Miyoshi E, Marques JA, Pereira RP. Anxiolytic properties of *Cymbopogon citratus* (DC.) stapf extract, essential oil and its constituents in zebrafish (*Danio rerio*). *J Ethnopharmacol*. 2020;260:113036. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113036>.
22. Wang D, Yang LE, Wang J, Hu G, Liu ZY, Yan D, et al. Behavioral and physiological effects of acute and chronic kava exposure in adult zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2020;79:1068-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106881>.
23. Torres-Hernández BA, Colón LR, Rosa-Falero C, Torrado A, Miscalichi N, Ortiz JG, et al. Reversal of pentylenetetrazole-altered swimming and neural activity-regulated gene expression in zebrafish larvae by valproic acid and valerian extract. *Psychopharmacology*. 2016;233(13):2533-47. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4304-z>.
24. Choi HS, Ko BS, Kim HD, Hong KB, Suh HJ. Effect of Valerian/Hop mixture on sleep-related behaviors in *Drosophila melanogaster*. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(7):1101-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b17-00262>.
25. Jo K, Jeon SD, Ahn CW, Han SH, Suh HJ. Changes in *Drosophila melanogaster* Sleep-Wake Behavior Due to Lotus (*Nelumbo nucifera*) Seed and Hwang Jeong (*Polygonatum sibiricum*) Extracts. *Prev Nutr Food Sci*. 2017;22(4):293-9. doi: <https://doi.org/10.3746/pnf.2017.22.4.293>.
26. Seifritz E, Schläfke S, Holsboer-Trachsler E. Beneficial effects of Silexan on sleep are mediated by its anxiolytic effect. *J Psychiatr Res*. 2019;115:69-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.013>.
27. Kasper S, Angheliescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep - A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):1960-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.024>.
28. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1735-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.012>.
29. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative Antidepressant Effect of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression. *J Altern Complement Med*. 2020;26(9):813-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2019.0252>.
30. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1699-705. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.013>.
31. Sarris J, Byrne GJ, Bousman CA, Cribb L, Savage KM, Holmes O, et al. Kava for generalised anxiety disorder: A 16-week double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aust NZ J Psychiatry*. 2020;54(3):288-97. doi: <https://doi.org/10.1177/0004867419891246>.
32. Ahmadi M, Khalili H, Abbasian L, Ghaeli P. Effect of Valerian in Preventing Neuropsychiatric Adverse Effects of Efavirenz in HIV-Positive Patients: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Ann Pharmacother*. 2017;51(6):457-64. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028017696105>.
33. Goes TC, Ursulino FRC, Almeida-Souza TH, Alves PB, Teixeira-Silva F. Effect of lemongrass aroma on experimental anxiety in humans. *J Altern Complement Med*. 2015;21(12):766-73. doi: <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0099>.
34. Tugut N, Demirel G, Baser M, Ata EE, Karakus S. Effects of lavender scent on patients' anxiety and pain levels during gynecological examination. *Complement Ther Clin Pract*. 2017;28:65-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2017.05.006>.
35. Karaman T, Karaman S, Dogru S, Tapar H, Sahin A, Suren M, et al. Evaluating the efficacy of lavender aromatherapy on peripheral venous cannulation pain and anxiety: A prospective, randomized study. *Complement Ther Clin Pract*. 2016;23:64-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.03.008>.
36. Jaruzel CB, Gregoski M, Mueller M, Faircloth A, Kelechi T. Aromatherapy for Preoperative Anxiety: A Pilot Study. *J Perianesthesia Nurs*. 2019;34(2):259-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2018.05.007>.
37. Abbaszadeh R, Tabari F, Asadpour A. The effect of lavender aroma on anxiety of patients having bone marrow biopsy. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2020;21(3):771-5. doi: <http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.771>.
38. Rokhtabnak F, Ghodrati MR, Kholdebarin A, Khatibi A, Alizadeh SSS, Koleini ZS, et al. Comparing the effect of preoperative administration of melatonin and passiflora incarnata on postoperative cognitive disorders in adult patients undergoing elective surgery. *Anesthesiol Pain Med*. 2017;7:1-5. doi: <https://doi.org/10.5812/aapm.41238>.
39. Haybar H, Javid AZ, Haghhighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;26:47-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.04.015>.
40. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2017;22(1):e95-101. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.21140>.
41. da Cunha RS, Amorim KS, Gercina AC, de Oliveira ACA, dos Santos Menezes L, Groppo FC, et al. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2020;25(3):1579-1586. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03468-1>.
42. Farah GJ, Ferreira GZ, Danieletto-Zanna CF, Luppi CR, Jacomacci WP. 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*. 2019;77(9):1796.e1-1796.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.05.003>.
43. Nasiri Lari Z, Hajimonfarednejad M, Riasatian M, Abolhassanzadeh Z, Iraj A, Vojoud M, et al. Efficacy

- of inhaled *Lavandula angustifolia* Mill. Essential oil on sleep quality, quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type II and insomnia. *J Ethnopharmacol.* 2020;251:1125-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112560>.
44. Bazrafshan MR, Jokar M, Shokrpour N, Delam H. The effect of lavender herbal tea on the anxiety and depression of the elderly: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med.* 2020;50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102393>.
  45. Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35(1):29-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000291>.
  46. Roh D, Jung JH, Yoon KH, Lee CH, Kang LY, Lee SK, et al. Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phyther Res.* 2019;33(4):939-48. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6286>.
  47. Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E, et al. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology.* 2017;75(1):46-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000480053>.
  48. Hasanzadeh F, Kashouk NM, Amini S, Asili J, Emami SA, Vashani HB, et al. The effect of cold application and lavender oil inhalation in cardiac surgery patients undergoing chest tube removal. *EXCLI J.* 2016;15:64-74. doi: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2015-748>.
  49. Velasco-Rodríguez R, Pérez-Hernández MG, Maturano-Melgoza JA, Hilerio-López G, Monroy-Rojas A, Arana-Gómez B, et al. The effect of aromatherapy with lavender (*Lavandula angustifolia*) on serum melatonin levels. *Complement Ther Med.* 2019;47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102208>.
  50. Shady K, Nair JMC, Crannell C. Lavender aromatherapy: Examining the effects of lavender oil patches on patients in the hematology-oncology setting. *Clin J Oncol Nurs.* 2019;23(5):502-8. doi: <https://doi.org/10.1188/19.CJON.502-508>.
  51. Heydari N, Dehghani M, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Effect of *Melissa officinalis* capsule on the mental health of female adolescents with premenstrual syndrome: a clinical trial study. *Int J Adolesc Med Health.* 2019;31(3):1-6. doi: <https://doi.org/10.1515/ijamh-2017-0015>.
  52. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci.* 2017;10(3):96-100. doi: <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170018>.
  53. Jawna-Zbońska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A, et al. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phyther Res.* 2016;30(5):781-9. doi: <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5578>.
  54. Kim GH, Lim K, Yang HS, Lee JK, Kim Y, Park SK, et al. Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *Passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *J Chem Neuroanat.* 2019;98:27-40. doi: [10.1016/j.jchemneu.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.03.005).
  55. Canella C, Bachmann C, Wolfensberger B, Witt CM. Patients' experiences attributed to the use of *Passiflora incarnata*: A qualitative, phenomenological study. *J Ethnopharmacol.* 2019;231:295-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.022>
  56. da Rosa C, Câmara SG, Béria JU. Representations and use intention of phytoterapy in primary health care. *Cienc saúde coletiva.* 2011;16(1):311-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000100033>.
  57. Faustino TT, De Almeida RB, Andreatini R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: Uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:429-36. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010005000026>.
  58. Feitosa MHA, Soares LL, Borges GA, Andrade MM, Costa S de M. Inserção do Conteúdo Fitoterapia em Cursos da Área de Saúde. *Rev Bras Educ Med.* 2016;40(2):197-203. doi: <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n2e03092014>.
  59. Uliana MP, Fronza M, da Silva AG, Vargas TS, de Andrade TU, Scherer R. Composition and biological activity of Brazilian rose pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) leaves. *Ind Crops Prod.* 2016;83:235-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.11.077>
  60. Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D. Phytotherapeutics: An evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(1):11-48. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01096.x>.
  61. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(12):841-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.04.002>
  62. Kinrys G, Coleman E, Rothstein E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. *Depress Anxiety.* 2009;26(3):259-65. doi: <https://doi.org/10.1002/da.20460>.
  63. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10173):768-77. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
  64. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19:93-107. doi: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>.
  65. Ooi SL, Henderson P, Pak SC. Kava for generalized anxiety disorder: A review of current evidence. *J Altern Complement Med.* 2018;24(8):770-80. doi: <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0001>.
  66. Andreatini R, Boerngen-Lacerda R, Filho DZ. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: Future perspectives. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23:233-42. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000400011>.
  67. Fuerst JW. *New World Postcolonial: The Political Thought of Inca Garcilaso de la Vega.* Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 2018.
  68. Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(11):1387-94. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(00\)00264-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00264-1).
  69. Yamada K, Miura T, Mimaki Y, Sashida Y. Effect of Inhalation of Chamomile Oil Vapour on Plasma ACTH

- Level in Ovariectomized-Rat Under Restriction Stress. *Biol Pharm Bull.* 1996;19(9):1244-6. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.19.1244>.
70. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85(9):933-42. doi: <https://doi.org/10.1139/Y07-083>
  71. Pardo Aldave K, Díaz Pizán ME, Villegas Vilchez LF, Bernabé Ortiz E. Efecto del extracto etanólico de *Melissa officinalis* (toronjil) en la modificación de la conducta del niño ansioso en la consulta dental. *Rev estomatol Hered.* 2009;91-5. doi: <https://doi.org/10.20453/reh.v19i2.1827>.
  72. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom Med.* 2004;66(4):607-13. doi: <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000132877.72833.71>.
  73. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phyther Res.* 2018;32(7):1147-62. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6055>.
  74. Wohlmuth H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*passiflora incarnata* L.). *Biol Pharm Bull.* 2010;33(6):1015-8. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1015>.
  75. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phyther Res.* 2011;25(6):838-43. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.3352>.
  76. Helm KA, Haberman RP, Dean SL, Hoyt EC, Melcher T, Lund PK, et al. GABAB receptor antagonist SGS742 improves spatial memory and reduces protein binding to the cAMP response element (CRE) in the hippocampus. *Neuropharmacology.* 2005;48(7):956-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.01.019>.
  77. Woelk H, Schläpke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine.* 2010;17(2):94-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.006>.
  78. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Front Pharmacol.* 2017;8:1-8. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00280>.
  79. Thomas K, Canedo J, Perry PJ, Doroudgar S, Lopes I, Chuang HM, et al. Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. *Accid Anal Prev.* 2016;92:240-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aap.2016.01.019>.
  80. Meier S, Haschke M, Zahner C, Kruttschnitt E, Drewe J, Liakoni E, et al. Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men – An explorative randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine.* 2018;39:85-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.005>.
  81. Costa CARDA, Kohn DO, De Lima VM, Gargano AC, Flório JC, Costa M. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):828-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.003>.
  82. Stefanini MB, Rodrigues SD, Ming LC. Ação de fitorreguladores no crescimento da erva-cidreira-brasileira. *Hortic Bras.* 2002;20(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-05362002000100003>
  83. Matos FJA. Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 4°. UFC, editor. Fortaleza; 2002.
  84. Taiwo AE. Alterações comportamentais decorrentes da administração de *Melissa officinalis* em ratos [mestrado]. Brasília: Faculdade de Ciência da Saúde; 2007. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/3176>.
  85. Silva LCCP Da, Chumbinho LC, Pizzini CC, Batista WS, Oliveira FS De, Oliveira GM De. O uso de animais de laboratório como modelos experimentais para o estudo de transtornos psiquiátricos. *RESBCAL.* 2012;1(3):270-8. Disponível em: <http://revistas.bvs-vet.org.br/RESBCAL/article/view/3127>.
  86. Chaves CMP, Lima FET, Fernandes AFC, Matias ÉO, Araújo PR. Assessment of the preparation and administration of oral medications to institutionalized children. *Rev Bras Enferm.* 2018;71:1388-94. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0197>.
  87. Lopes MA, Nogueira IS, Obici S. Estudo das plantas medicinais, utilizadas pelos pacientes atendidos no programa “Estratégia saúde da família” em Maringá/PR/Brasil. *Rev Bras Plantas Med.* 2015;17(4):702-6. doi: [https://doi.org/10.1590/1983-084X/12\\_173](https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_173).
  88. Turato ER. Qualitative and quantitative methods in health: Definitions, differences and research subjects. *Rev Saúde Publica.* 2005;39(3):507-14. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000300025>.
  89. Abdellah SA, Berlin A, Blondeau C, Guinobert I, Guilbot A, Beck M, et al. A combination of *Eschscholtzia californica* Cham. and *Valeriana officinalis* L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study. *J Tradit Complement Med.* 2020;10(2):116-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.02.003>.
  90. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9:423-40. doi: <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759209>.
  91. McIntyre E, Saliba AJ, Moran CC. Herbal medicine use in adults who experience anxiety: A qualitative exploration. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2015;10:1-10. doi: <https://doi.org/10.3402/qhw.v10.29275>.
  92. Ozturk Z, Kalayci CC. Pregnancy outcomes in psychiatric patients treated with *passiflora incarnata*. *Complement Ther Med.* 2018;36:30-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.11.008>.

Recebido: 26.03.2021

Aceito: 12.04.2022