

Revisão

ESPÉCIES VEGETAIS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: revisão sistemática de estudos clínicos e experimentais

PURL: <https://purl.org/27363/v3n1a5>

Raquel de Jesus Silva Diniz ^{a*}, Lucy Rose de Maria Oliveira Moreira ^a, Fabricio Drummond Viera da Silva ^a e Heliana Trindade Marinho Santana ^a

^a *Faculdade Florence, São Luís, Maranhão, Brasil.*

Resumo

A ansiedade é o segundo transtorno mental mais prevalente no mundo, estando associada a repercussões negativas para o indivíduo, limitando e dificultando a sua capacidade de adaptação. O aumento significativo do uso de remédios naturais como alternativa ao tratamento convencional desse transtorno culmina no uso de espécies vegetais e suas preparações. O objetivo desta revisão sistemática do tipo exploratória foi investigar e analisar a atividade de espécies vegetais no melhoramento dos sintomas relacionados a ansiedade. Realizou-se uma busca por artigos clínicos e experimentais nas bases de dados Pubmed, MEDLINE e Scielo, utilizando os descritores “plantas medicinais e ansiedade” e “plantas medicinais e efeitos ansiolíticos”. Dos 411 trabalhos encontrados, foram selecionados 22 artigos de cunho experimental e apenas 1 de cunho clínico. Vinte e sete espécies vegetais foram identificadas nos artigos recuperados. A folha foi o farmacógeno mais usado de forma isolada (50%), seguido da casca, parte aérea/galho e raiz (7,14%, cada). O extrato aquoso foi majoritariamente utilizado (38,46%) e a maceração e a hidrodestilação foram os métodos de extração mais citados, aparecendo em 54,55% e 18,18% dos estudos, respectivamente. Uma notável quantidade de espécies vegetais exerce efeitos ansiolíticos comprovados em estudos experimentais, cujo principal mecanismo de ação consiste na participação do receptor GABA_A na mediação da atividade ansiolítica. A maioria das plantas avaliadas não modifica o desempenho motor dos animais, o que representa uma vantagem em detrimento ao que se observa na farmacoterapia convencional da ansiedade.

Palavras-chave: Ansiedade; Plantas Mediciniais; Transtornos de Ansiedade.

PLANT SPECIES IN THE TREATMENT OF ANXIETY: SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

Abstract

Anxiety is the second most prevalent mental disorder in the world, being associated with negative repercussions for the individual, limiting and hindering their ability to adapt. The significant increase in the use of natural remedies as an alternative to the conventional treatment of this disorder culminates in the use of plant species and their preparations. The objective of this systematic exploratory review was to investigate and analyze the activity of plant species in improving symptoms related to anxiety. A search for clinical and experimental articles was carried out in the Pubmed, MEDLINE and Scielo databases, using the descriptors "medicinal plants and anxiety" and "medicinal plants and anti-anxiety agents". Of the 411 papers found, 22 experimental articles and only 1 clinical one were selected. Twenty-seven plant species were identified in the recovered articles. The leaf was the most widely used pharmacogen in isolation (50%), followed by the bark, aerial part / branch and root (7.14%, each). The aqueous extract was mostly used (38.46%) and maceration and hydrodistillation were the most cited extraction methods, appearing in 54.55% and 18.18% of the studies, respectively. A remarkable number of plant species exerts anxiolytic effects proven in experimental studies, whose main mechanism of action is the participation of the GABA_A receptor in the mediation of anxiolytic activity. Most of the evaluated plants do not modify the motor performance of the animals, which represents an advantage to the detriment of what is observed in conventional anxiety pharmacotherapy.

Keywords: Anxiety; Medicinal plants; Anxiety Disorders.

ESPECIES DE PLANTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES

* Autor para correspondência: raqueldiniz2017@gmail.com

Resumen

La ansiedad es el segundo trastorno mental más prevalente en el mundo, estando asociado a repercusiones negativas para el individuo, limitando y dificultando su capacidad de adaptación. El aumento significativo en el uso de remedios naturales como alternativa al tratamiento convencional de este trastorno culmina en el uso de especies vegetales y sus preparaciones. El objetivo de esta revisión exploratoria sistemática fue investigar y analizar la actividad de las especies vegetales en la mejora de los síntomas relacionados con la ansiedad. Se realizó una búsqueda de artículos clínicos y experimentales en las bases de datos Pubmed, MEDLINE y Scielo, utilizando los descriptores "plantas medicinales y ansiedad" y "plantas medicinales y agentes ansiolíticos". De los 411 artículos encontrados, se seleccionaron 22 artículos experimentales y solo 1 clínico. Veintisiete especies de plantas fueron identificadas en los artículos recuperados. La hoja fue la farmacogeno más utilizada de forma aislada (50%), seguida de la corteza, la parte aérea/rama y la raíz (7,14%, cada una). El extracto acuoso fue el más utilizado (38,46%) y la maceración e hidrodestilación fueron los métodos de extracción más citados, apareciendo en el 54,55% y el 18,18% de los estudios, respectivamente. Un notable número de especies vegetales ejerce efectos ansiolíticos comprobados en estudios experimentales, cuyo principal mecanismo de acción es la participación del receptor GABA_A en la mediación de la actividad ansiolítica. La mayoría de las plantas evaluadas no modifican el rendimiento motor de los animales, lo que representa una ventaja en detrimento de lo observado en la farmacoterapia convencional de ansiedad.

Palabras clave: Ansiedad; Plantas medicinales; Trastornos de ansiedad.

1. Introdução

A ansiedade é um estado emocional humano e consiste em uma resposta adaptativa do organismo frente a situações de ameaça ou incerteza, sendo considerada, até certo ponto, uma condição fisiológica¹. Está associada a tensão muscular e vigilância em preparação para situações futuras, no entanto, pode ter repercussões negativas para o indivíduo se for excessiva e de prolongada duração, limitando e dificultando a sua capacidade de adaptação. Nesse sentido, a ansiedade é considerada patológica quando se manifesta de forma exagerada e não corresponde em intensidade e frequência ao estímulo ansiogênico, passando a caracterizar-se como um transtorno.²

Os transtornos de ansiedade (TAs) se diferenciam da ansiedade adaptativa por serem persistentes, podendo ter seus sintomas desenvolvidos em qualquer fase da vida. No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM 5), tais transtornos são classificados com base em critérios de observação clínica e englobam o transtorno de ansiedade de separação, o mutismo seletivo, a fobia específica, a fobia social, o transtorno de pânico, a agorafobia, o transtorno de ansiedade generalizada, o transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento e o transtorno de ansiedade devido a outra condição médica.³

De modo geral, esses transtornos têm mecanismos neurobiológicos sobrepostos e os seus sintomas são tipicamente centrais: fadiga, tensão motora (tremor, tensão e instabilidade), agitação, dificuldade de concentração, distúrbios do sono (comumente insônia inicial) e irritabilidade⁴. Dessa forma, interferem diretamente na qualidade de vida, no conforto emocional e no desempenho diário do indivíduo, estando associados a resultados negativos, como prejuízo funcional, suicídio e envolvimento em comportamentos de risco, incluindo abuso, dependência de substâncias, além de afastamento laboral.^{5,6}

Os TAs estão presentes em cerca 3,6% da população mundial, com destaque para o Brasil, onde 8,6 milhões de pessoas - cerca de 9,3% da população - sofrem com algum desses transtornos⁷. Cabe destacar que, após declarada a pandemia da COVID 19 em 2020, níveis mais altos de ansiedade vêm sendo registrados devido a fatores como o isolamento social, o medo de contágio e a perda de membros da família, além da interrupção dos serviços ambulatoriais de saúde mental⁸. Estudos conduzidos em diferentes países indicam a prevalência dos sintomas severos de ansiedade entre 8,4% e

22,3% durante a pandemia; no Brasil, esse índice chega a 52,6%.^{9,10}

O plano de tratamento dos transtornos de ansiedade inclui psicoterapia e farmacoterapia ou a sua combinação, que devem ser escolhidas após a análise cuidadosa de fatores individuais, como a história do paciente com tentativas anteriores de tratamento, gravidade da doença, comorbidades e outras condições¹¹. Quanto a farmacoterapia, os fármacos de primeira linha incluem alguns inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e como segunda, alguns benzodiazepínicos (BZDs)¹². Entretanto, ambos não são ideais, pois o primeiro requer 2–3 semanas para o início do efeito, enquanto o último provoca sonolência e pode causar dependência, sendo recomendado apenas para tratamentos a curto prazo (até 4 semanas).¹³

Dadas as limitações do tratamento convencional dos TAs, a busca por tratamentos complementares configura-se como uma necessidade clínica. Nas últimas décadas, houve um aumento significativo no uso de remédios naturais como alternativa para tratar a ansiedade, com destaque para as plantas medicinais¹⁴. As plantas medicinais são plantas capazes de amenizar sintomas ou curar doenças e têm como legado o uso como remédio em uma população, sendo percebidas como alternativas mais seguras à farmacoterapia dos TAs, com menor risco de efeitos adversos ou abstinência e preço relativamente mais baixo.^{15,16}

Nesse sentido, pesquisas objetivando a descoberta de novas substâncias ansiolíticas provenientes de plantas medicinais têm ganhado impulso nos últimos anos e o potencial terapêutico de um grande número de espécies tem sido estudado em uma variedade de modelos animais através de ensaios neuroquímicos e testes comportamentais. Estes estudos têm sido fonte de informações úteis para o desenvolvimento de novas farmacoterapias a partir dessas plantas para o tratamento dos transtornos de ansiedade.^{17,18}

Em face do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar e analisar a atividade de espécies vegetais no melhoramento dos sintomas da ansiedade, considerando-se o seu uso como tratamento alternativo ou complementar dos TAs, fornecendo uma ampla visão das plantas medicinais que apresentam efeitos terapêuticos em modelos animais e em estudos clínicos dessa patologia.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de literatura sistemática, de caráter exploratório, elaborada com o objetivo de investigar e analisar a atividade de espécies vegetais sobre os sintomas da ansiedade, considerando-se o seu uso como tratamento alternativo ou complementar dos TAs.

2.2 Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Scielo, aplicando-se as seguintes palavras-chave, obtidas por consulta nos Descritores de Ciências em Saúde (DECS), de acordo com as particularidades de cada base: “plantas medicinais e ansiedade” (“plants, medicinal” e “anxiety”) e “plantas medicinais e efeito ansiolítico” (“plants, medicinal” e “anti-anxiety agents”). A busca considerou apenas os artigos publicados em 2010-2020, sem restrição de idioma.

Como instrumento para localização da nomenclatura botânica das espécies encontradas, foram utilizados os bancos

de dados do Jardim Botânico de Missouri.¹⁹

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados apenas trabalhos originais publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na íntegra, de acesso livre e de cunho experimental e clínico.

Foram excluídos estudos secundários, artigos repetidos nas buscas e outros materiais que fugiram do tema da pesquisa. Também não foram considerados os artigos que apresentavam combinação de mais de uma planta em uma fórmula terapêutica e aqueles que não forneceram as doses efetivas, por não haver atribuição de ação farmacológica específica às espécies estudadas.

2.4 Análise dos dados

Para analisar e sintetizar o material encontrado, foi realizada uma leitura exploratória, avaliando-se o título e o resumo do artigo. A seguir, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, foi realizada a leitura na íntegra dos estudos selecionados para hierarquizar as informações contidas nos materiais consultados. Os dados foram analisados e tabulados no programa Excel 2010.

3. Resultados e discussão

A estratégia de busca resultou em 411 trabalhos publicados de janeiro de 2010 a dezembro de 2020 disponíveis nas bases de dados analisadas de acordo com os descritores pré-definidos. Desse total, 324 artigos foram encontrados no Pubmed, 66 na MEDLINE e apenas 21 no Scielo. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1), 23 artigos foram eleitos para esta revisão, dos quais 22 (95,6%) são de cunho experimental e somente 1 (4,4%) é de cunho clínico.

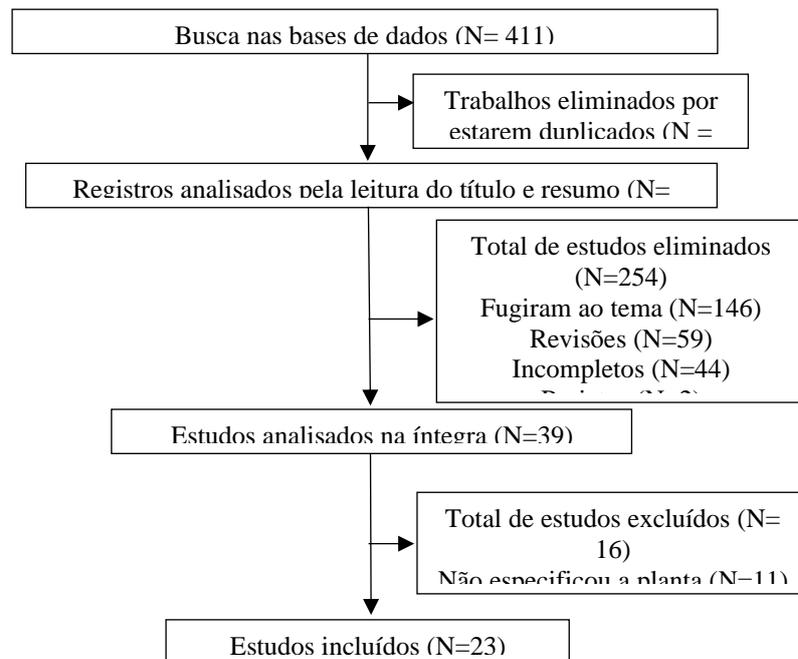


Fig. 1. Fluxograma da busca primária dos estudos incluídos na revisão. Fonte: Autoria própria.

Quanto ao período de tempo considerado nesta revisão, 21,73% dos estudos (N=5) foram publicados no ano de 2016, conforme observado na Figura 2. Com relação aos países de origem, destacam-se Brasil (N=8) e Irã (N=6), seguidos por México e Paquistão (N=2), Camarões, Colômbia, Índia, Itália e Romênia (N=1). No caso do Brasil, é possível relacionar o incremento em pesquisa de plantas medicinais com a criação da Renisus, que foi instituída no ano de 2009 pelo Ministério da Saúde.^{20,21}

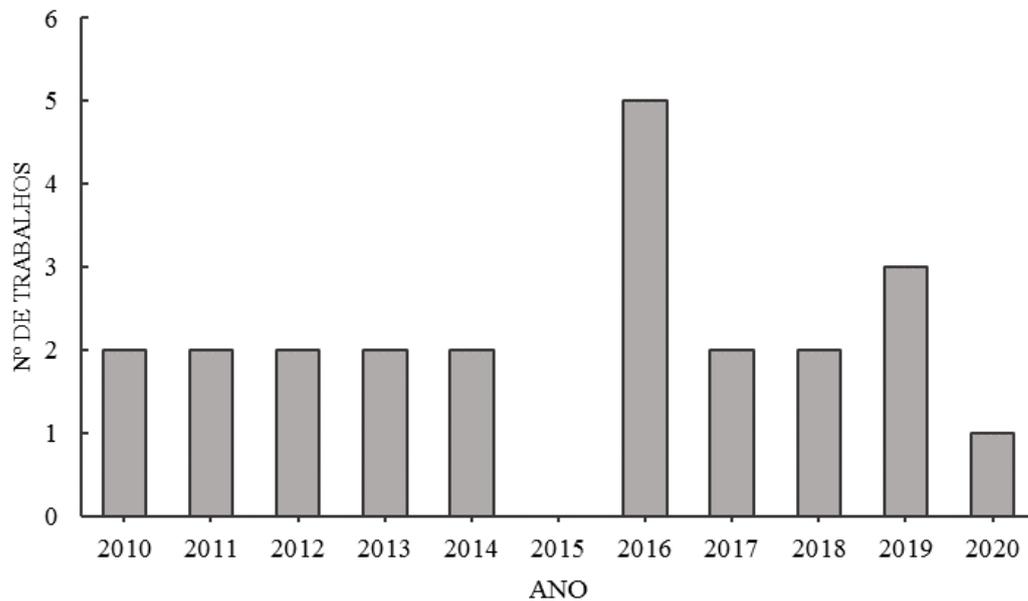


Fig. 2 – Distribuição das publicações por ano, em número absolutos, entre os anos de 2010 e 2020. Fonte: Dados da pesquisa.

A partir dos artigos de cunho experimental selecionados para esta revisão, foi encontrado um total de 26 espécies pertencentes a 17 famílias botânicas, as quais foram caracterizadas levando-se em consideração a parte utilizada, o tipo de extrato ou fração, a dose responsável pelo efeito ansiolítico, a dose letal mediana (DL50) e a respectiva referência (Tabela 1).

De modo geral, os modelos animais utilizados nesses estudos incluem camundongos (N=14/63,64%) e ratos (N=07/31,82%). Um dos estudos utilizou o peixe-zebra fêmea (*Danio rerio*), justificadamente por ser um organismo vertebrado e por ter seu cérebro anatomicamente e funcionalmente semelhante aos dos mamíferos, características que o torna mais próximo dos humanos²². Os ensaios comportamentais mais utilizados foram o teste de labirinto em cruz elevado (LCE), teste de campo aberto (TCA), teste de placa perfurada e teste de caixa claro-escuro. A principal substância de referência do controle positivo foi o Diazepam (DZP), um conhecido ansiolítico usado em vários estudos farmacológicos para validar as condições experimentais.

Tabela 1 – Caracterização das espécies vegetais com atividade ansiolítica

Família	Espécie	Nome popular	Parte utilizada	Extrato/fração	Dose efetiva	DL ₅₀	Referência
Amaranthaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Erva de Santa Maria	Cascas	Aquoso	120 mg/kg	NA	Bum <i>et al.</i> ²³
Amaryllidaceae	<i>Crinum glaucum</i> A. Chev.	Lírio do pântano	Bulbos	Aquoso	100 mg/kg	1,479 g/kg	Ishola <i>et al.</i> ²⁴
Annonaceae	<i>Annona vepretorum</i> Mart.	Pinha da Caatinga	Folhas	Óleo essencial	25, 50 e 100 mg/kg	NA	Diniz <i>et al.</i> ²⁵
Apiaceae	<i>Ducrosia anethifolia</i> Boiss.	Moshgak (Irã)	Folhas e flor	Óleo essencial	25, 50–200 mg/kg	> 1600 e 2400 mg/kg	Hajhashemi <i>et al.</i> ²⁶
Asteraceae	<i>Chrysanthellum americanum</i> L. (Vatke).	Camomila americana	Planta inteira	Poli-fenólico	100 mg/kg	NA	Cojocariu <i>et al.</i> ²⁷
	<i>Helichrysum stoechas</i> (L.)	Perpétua das areias	Partes aéreas e flores	Metanólico	30 – 100 mg/kg	NA	Borgonetti <i>et al.</i> ²⁸
	<i>Microglossa pyrifolia</i> (Lam.) Kuntze).	Não localizado	Folhas	Aquoso	64 mg/kg	NA	Bum <i>et al.</i> ²³
	<i>Montanoa frutescens</i> Mairet ex DC.	Não localizado	Folhas	Aquoso	25 e 50 mg/kg	NA	Rodríguez-Landa <i>et al.</i> ²⁹
	<i>Montanoa grandiflora</i> DC.	Não localizado	Folhas	Aquoso	50 mg/kg	NA	Rodríguez-Landa <i>et al.</i> ²⁹
Biebersteiniaceae	<i>Biebersteinia multifida</i> DC.	Adamak (Irã)	Raízes	Metanólico; Fração alcalina	25-45 mg/kg; 0,2 - 1,0 mg/kg	NA	Monsef-Esfahani <i>et al.</i> ³⁰
Fabaceae	<i>Afrormosia laxiflora</i> (Benth. ex Baker) Harms).	Não localizado	Folhas	Aquoso	220 mg/kg	NA	Bum <i>et al.</i> ²³
	<i>Mimosa pudica</i> L.	Dormideira	Folhas	Aquoso	60 e 180 mg/kg	NA	Bum <i>et al.</i> ²³
Gelsemiaceae	<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) W.T. Aiton.	Jasmim Carolina	Raízes e rizomas	Metanólico	150 mg/kg	> 1000 mg/kg	Dutt <i>et al.</i> ³¹

DL50: Dose letal mediana; NA: Não avaliada.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 1 – Caracterização das espécies vegetais com atividade ansiolítica (continuação)

Família	Espécie	Nome popular	Parte utilizada	Extrato/fração	Dose efetiva	DL ₅₀	Referência
Lamiaceae	<i>Lavandula officinalis</i> Chaix.	Lavanda	Partes aéreas	Hidroalcoólico	200 e 400 mg/kg	NA	Rahmati <i>et al.</i> ³²
	<i>Mentha spicata</i> L.	Hortelã verde	Folhas	Aquoso	1000 mg/kg	> 1000 mg/kg	Caro <i>et al.</i> ³³
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Alecrim	Folhas e galhos	Hidroalcoólico	100, 200 e 400 mg/kg	NA	Abadi <i>et al.</i> ³⁴
Malvaceae	<i>Herissantia tiubae</i> [K. (Schum) Brizicky].	Mela-bode	Folhas	Aquoso	50, 100 e 200 mg/kg	NA	Monteiro <i>et al.</i> ³⁵
Meliaceae	<i>Melia azedarach</i> L.	Cinamomo	Flores, galhos e raízes	Metanólico	75, 125 e 250mg/kg (flores); 125 mg/kg (galhos); 30, 60 e 125 mg/kg (raízes)	NA	Ishaq ³⁶
Myrtaceae	<i>Myrtus communis</i> L.	Murta	Folhas	Etanólico	50 - 200 e 400 mg/kg	> 4 g/kg	Hajiaghaee <i>et al.</i> ³⁷
Poaceae	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC)Stapf.	Capim-limão	Folhas	Óleo essencial	10 mg/kg	NA	Costa <i>et al.</i> ³⁸
Rhamnaceae	<i>Discaria americana</i> Gillies & Hook.	Quina	Casca da raiz e parte aérea	Metanólico	250 mg/kg	>500 mg/kg (parte aérea); 400 mg/kg (raiz)	Da Silva <i>et al.</i> ³⁹
Rutaceae	<i>Citrus limon</i> L.	Limoeiro azedo	Casca	Óleo essencial	200 e 400 µL	NA	Viana <i>et al.</i> ⁴⁰
	<i>Spiranthera odoratissima</i> A. St. Hil.	Manacá	Folhas	Óleo essencial	125, 250 e 500 mg/kg (OE); 100 e 200 mg/kg (β-cariofileno)	1000 mg/kg	Galdino <i>et al.</i> ⁴¹

DL50: Dose letal mediana; NA: Não avaliada.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 1 – Caracterização das espécies vegetais com atividade ansiolítica (continuação)

Família	Espécie	Nome popular	Parte utilizada	Extrato/fração	Dose efetiva	DL ₅₀	Referência
Tropaeolaceae	<i>Tropaeolum majus</i> L.	Capuchinha	Folhas	Hidro-etanólico	75, 150 e 300 mg/kg	NA	Melo <i>et al.</i> ⁴²
Verbenaceae	<i>Aloysia polystachya</i> (Griseb) Moldenke.	Burrito	Folhas	Hidro-etanólico	10 mg/kg e 10 mg/L	NA	De Melo <i>et al.</i> ⁴³
	<i>Lippia graveolens</i> Kunth.	Orégano mexicano	Folhas	Aquoso e hexânico	1 mg/kg	1000 mg/kg - hexânico	González-Trujano <i>et al.</i> ⁴⁴

DL₅₀: Dose letal mediana; NA: Não avaliada.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação aos farmacógenos mais utilizados, uma ou mais partes foram empregadas, para uso isolado ou em conjunto. A folha foi o mais usado de forma isolada, aparecendo em 14 preparações (50%); casca, parte aérea/galho e raiz foram referidos em 2 (7,14% cada); bulbo e flor em 1 (3,57%) (Figura 3). Cabe destacar que em cinco preparações, as partes foram usadas em conjunto – casca da raiz e parte aérea, parte aérea e flor, folhas e galhos, folhas e flor, raiz e rizoma, totalizando 21,42% – e a planta inteira foi utilizada em uma.

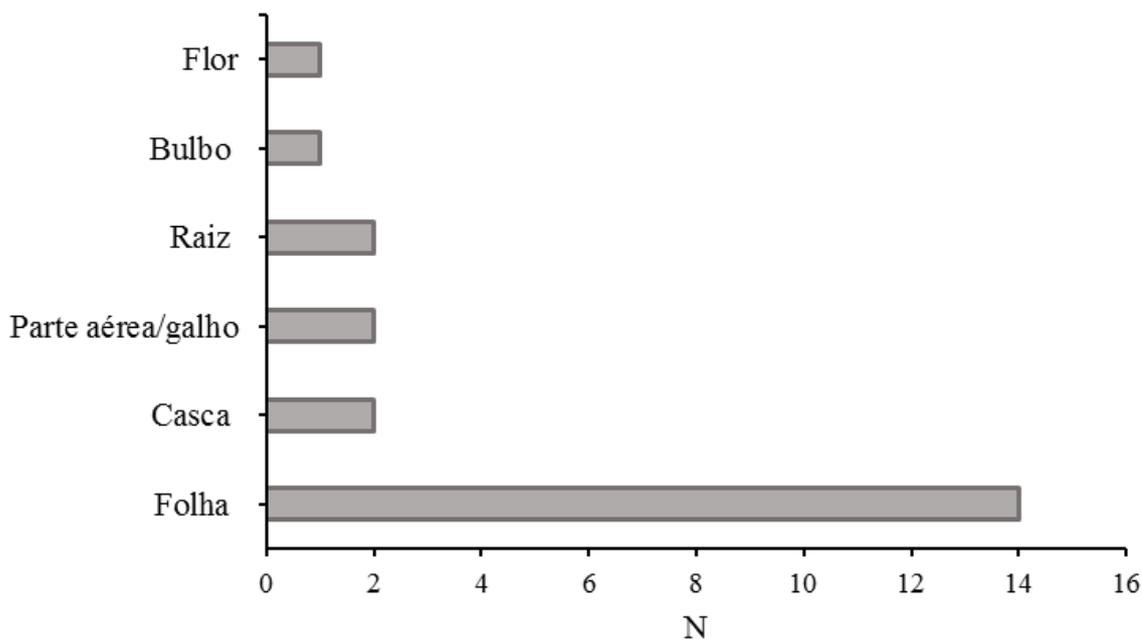


Fig. 3. Partes das plantas medicinais mais usadas isoladamente. Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto aos extratos mais usados, houve predomínio do aquoso (10/38,46%), seguido do óleo essencial e extrato metanólico (05/9,23%, cada), extratos hidroetanólico e hidroalcolólico (02/7,69%, cada). Os extratos etanólico e polifenólico

apareceram em uma preparação (01/3,85%, cada).

Considerando que a abordagem etnofarmacológica é uma das principais ferramentas utilizadas na seleção de espécies vegetais para estudos de validação, o predomínio do uso das folhas e do extrato aquoso reflete a influência do emprego popular no delineamento experimental, seja pela disponibilidade desse órgão durante todas as épocas do ano ou pela sua facilidade de colheita e modo de preparo dos extratos⁴⁵. Já a utilização dos óleos essenciais pode ser explicada por Ferreira⁴⁶, que destaca a capacidade desse composto de alcançar o sistema nervoso rapidamente, sendo, portanto, útil na investigação de substâncias eficazes contra a ansiedade em várias espécies e modelos animais.

Entre os trabalhos que descreveram os métodos de extração, a maceração e a hidrodestilação foram majoritariamente usados, aparecendo em 54,55% (N=12) e 18,18% (N=4) dos estudos, respectivamente. Além disso, destacaram-se a decocção (2/9,9%) e a infusão (1/4,55%). A maceração, por ser um processo preliminar para outros métodos de extração, é muitas vezes a etapa inicial da obtenção dos compostos ativos, enquanto a hidrodestilação é uma técnica de extração bem disseminada, empregada em escala laboratorial, especialmente quando o óleo é extraído das folhas, justificando o predomínio desses métodos nas preparações dos extratos das espécies vegetais citadas nesta revisão.^{47,48}

Notadamente dentre os estudos experimentais, apenas oito (36,36%) avaliaram a dose letal mediana (DL50) das espécies vegetais estudadas. De acordo com Fernandes *et al.*⁴⁹, a DL50 é um parâmetro importante para o desenvolvimento da pesquisa clínica e para a formulação de medicamentos em doses terapêuticas, uma vez que permite determinar o potencial de letalidade e/ou toxicidade de uma determinada substância. Assim, a disponibilidade limitada de informações sobre a toxicidade das espécies listadas nesta revisão levanta uma preocupação em relação a segurança das preparações analisadas.

A partir da listagem apresentada na Tabela 1, verificou-se que todas as espécies foram citadas apenas uma vez e suas doses efetivas foram bem determinadas através dos testes comportamentais, demonstrando que existe uma diversidade de plantas medicinais com estudos experimentais voltados à investigação dos seus efeitos no melhoramento da ansiedade.

Dentre as espécies vegetais, a *Chenopodium ambrosioides* teve sua atividade terapêutica avaliada por Bum *et al.* em camundongos através do teste de labirinto em cruz elevado. O extrato aquoso exerceu efeito ansiolítico na dose de 120 mg/kg e no teste de hipertemia induzida por estresse (SIH) antagonizou de forma dose-dependente a hipertermia, confirmando a presença de atividade do tipo ansiolítica, uma vez que os agentes ansiolíticos provocam a inibição de SIH.²³

As espécies *Afrormosia laxiflora* e *Mimosa pudica* tiveram suas atividades ansiolíticas avaliadas em camundongos submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado. Seus efeitos foram observados nas doses de 220 mg/kg e 60 mg/kg e 180 mg/kg, respectivamente. Contudo, no teste de hipertemia induzida por estresse (SIH), os resultados sugerem que apenas *M. pudica* antagoniza de forma dose-dependente a hipertermia e, considerando-se que os agentes ansiolíticos provocam inibição de SIH, ficou confirmada a sua atividade do tipo ansiolítica.²³

A *Microglossa pyrifolia* exerceu atividade ansiolítica na dose 64 mg/kg ao ser avaliada em camundongos no teste de labirinto em cruz elevado. Além disso, no teste de hipertemia induzida por estresse (SIH), os resultados sugerem que seus extratos antagonizaram de forma dose-dependente a hipertermia, validando a presença de atividade do tipo ansiolítica.²³

O extrato aquoso de *Crinum glaucum* avaliado em camundongos no teste de labirinto em cruz elevado, apresentou efeito ansiolítico na dose de 100 mg/kg, sendo significativamente maior do que o produzido pelo Diazepam. De acordo com Ishola *et al.*, esse efeito se deve ao aumento da concentração, liberação e atividade do GABA, um neurotransmissor inibitório bem documentado do cérebro que possui propriedades ansiolíticas. O resultado da toxicidade oral aguda mostrou que o extrato possui ampla margem de segurança até a dose de 1,479 g/kg.²⁴

O efeito ansiolítico do óleo essencial de *Annona vepretorum* avaliado de forma aguda em ratos nos testes de labirinto em cruz elevado, placa perfurada e campo aberto, foi observado nas doses de 25 mg/kg, 50 mg/kg e 100 mg/kg. Além disso, também foi analisado o complexo de inclusão entre o óleo essencial e β -ciclodextrina (OE- β CD) nessas mesmas doses. Na dose de 100 mg/kg (OE- β CD), houve aumento no tempo de latência em comparação com o óleo livre, sugerindo que o complexo β CD melhora a atividade ansiolítica do óleo essencial. Esse complexo foi utilizado por atuar como uma molécula hospedeira para moléculas lipossolúveis e voláteis, como óleos essenciais, visto que estes apresentam algumas limitações, como alta volatilidade e baixa estabilidade. Na análise química do OE foram identificados o β -ocimeno (42,59%), biciclogermacreno (18,81%), germacreno D (12,19%) e limoneno (10,02%) como compostos principais.²⁵

O óleo essencial de *Ducrosia anethifolia*, avaliado em camundongos nos testes de labirinto em cruz elevado e de atividade motora espontânea, começou a ter seu efeito ansiolítico observado com a dose de 25 mg/kg e aumentou na faixa de dose de 50–200 mg/kg. Na avaliação da sua atividade sedativa, os resultados demonstraram que o óleo não causa sedação, sendo essa uma vantagem em comparação com os ansiolíticos químicos disponíveis atualmente. Já nos testes de toxicidade aguda nas doses de 1600 e 2400 mg/kg, o OE não afetou os sinais vitais dos animais e durante um período de 48 horas não causou mortes. A análise do óleo foi realizada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) e foram identificados n-decanal (70,1%), alfa - pineno (12,4%) e dodecanal (5,4%) como os principais componentes.²⁶

Os efeitos ansiolíticos do extrato polifenólico de *Chrysanthellum americanum*, uma planta da medicina tradicional da África Ocidental conhecida por sua riqueza de flavonoides e saponinas, foram demonstrados na dose de 100 mg/kg no teste de labirinto em cruz elevado em um modelo de rato induzido por estresse psicológico da síndrome do intestino irritável (SII). De acordo com Cojocariu *et al.*, essa investigação é importante devido ao fato de que o estresse psicológico, como o que ocorre nos quadros de ansiedade, representa um fator importante para a ocorrência de sintomas dessa síndrome.²⁷

A espécie *Helichrysum stoechas* teve sua atividade ansiolítica avaliada em camundongos nos testes de caixa claro-escuro e de enterro de mármore. Após os experimentos, o extrato exerceu efeito dependente da dose (30-100 mg/kg) semelhante ao efeito do Diazepam, com ausência de comprometimento locomotor, comportamento sedativo ou comprometimento cognitivo, indicando seu bom perfil de tolerabilidade em comparação à droga de referência (DZP). Ademais, *H. stoechas* não exerceu qualquer eficácia no controle da dor, destacando ainda mais sua seletividade no controle do comportamento relacionado à ansiedade.²⁸

Os efeitos dos extratos brutos aquosos de *Montanoa frutescens* e *Montanoa grandiflora* foram avaliados em ratas Wistar durante o ciclo estral. Segundo Rodríguez-Landa *et al.*, esses animais exibem mais estados de ansiedade quando concentrações mais baixas de hormônios ovarianos são observadas durante a fase metaestro-diestro, o que permite a exploração de regimes terapêuticos potenciais para melhorar a ansiedade associada a baixas concentrações plasmáticas de hormônios esteroides que ocorrem naturalmente em mulheres. A administração por via oral de *M. frutescens* (25 e 50 mg/kg) e *M. grandiflora* (50 mg/kg) produziu efeitos do tipo ansiolítico semelhantes a 2 mg/kg de diazepam durante a fase de metestro-diestro. Esses dados revelam que uma dose menor de *M. frutescens* foi capaz de exercer efeito em comparação a *M. grandiflora*, sugerindo que os compostos bioativos são diferentes em cada planta.²⁹

O extrato total da raiz de *Biebersteinia multifida* administrado por via intraperitoneal, exibiu atividade ansiolítica na dose de 25 mg/kg e aumentou de maneira dose-dependente até a dose máxima de 45 mg/kg, cujo efeito foi comparável ao do diazepam a 1 mg/kg quando avaliado em camundongos no teste de labirinto em cruz elevado. Para isolar ainda mais os compostos ativos em *B. multifida*, o extrato total da raiz foi fracionado nas porções alcalina e etérea - compostos lipofílicos -

e seus efeitos ansiolíticos demonstraram serem dependentes da dose: iniciou-se com a dose de 0,2 mg/kg e o efeito máximo foi obtido com 1,0 mg/kg da fração alcalina, sustentados por 90 minutos. Já a fração éter (3 e 6 mg/kg), não mostrou efeitos ansiolíticos significativos.³⁰

O extrato metanólico de *Gelsemium sempervirens* teve sua atividade ansiolítica máxima percebida na dose de 150 mg/kg em camundongos submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado. Além disso, foram investigadas as frações e subfrações obtidas do extrato através da cromatografia em coluna. Entre as várias frações, a F9 e sua subfração F9.4 apresentaram potencial ansiolítico significativo a um nível de dose de 10 mg/kg, sem qualquer efeito na coordenação motora. Quanto aos estudos de toxicidade, *G. sempervirens* não produziu mortalidade mesmo na maior dose (1000 mg/kg) empregada.³¹

O efeito ansiolítico do extrato hidroetanólico de *Lavandula officinalis* foi avaliado em ratos tratados com escopolamina - uma droga antagonista muscarínica utilizada para induzir amnésia em animais em testes experimentais para a triagem de drogas que podem ser úteis no tratamento da doença de Alzheimer (DA)⁵⁰. Segundo Rahmati *et.al*, essa investigação é útil devido ao fato de os quadros de ansiedade serem comuns em pacientes com demência. Os dados obtidos nesse estudo indicam que o pré-tratamento com o extrato de lavanda nas doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg diminuiu significativamente o comportamento semelhante ao de ansiedade de uma maneira dependente da dose. A análise de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) de compostos fenólicos revelou a presença de ácido rosmarínico e ácido cafeico, dois dos possíveis compostos ativos responsáveis pelos efeitos ansiolíticos do extrato de lavanda.³²

O extrato aquoso de *Mentha spicata* apresentou uma notável atividade ansiolítica na dose de 1000 mg/kg em comparação ao medicamento padrão Diazepam (1 mg/kg) quando avaliado no teste de labirinto em cruz elevado, além de ter induzido uma resposta sedativa em ratos que se reflete em efeitos ansiolíticos na mesma dose. O estudo toxicológico agudo demonstrou que a dose utilizada não causou letalidade, alteração do comportamento normal ou evidência de alterações neurológicas em 24 horas, bem como não induziu efeitos adversos a nível hepático ou renal.³³

O efeito ansiolítico do extrato hidroalcoólico de *Rosmarinus officinalis* sobre a ansiedade foi investigado em camundongos através do teste de labirinto em cruz elevado. O extrato exerceu atividade nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg, de maneira dependente da dose, podendo aumentar os efeitos da planta em diferentes áreas do sistema nervoso central sem afetar de forma significativa a atividade locomotora. Este efeito na dose de 400 mg/kg foi semelhante ao Diazepam.³⁴

O extrato aquoso de *Herissantia tiubae* teve seus efeitos ansiolíticos avaliados em um modelo murino de asma com ansiedade associada. Para tanto, os camundongos foram sensibilizados com ovalbumina (OVA) e tratados com o extrato (50, 100 ou 200 mg/kg) antes de cada desafio. Após o último desafio, os animais foram submetidos a testes de ansiedade – labirinto em cruz elevado e Hole-Board– e teste de medidas respiratórias. As três doses exerceram atividade ansiolítica, porém, apenas a dose de 50 mg/kg teve efeito ansiolítico semelhante ao Diazepam (1mg/Kg) e foi responsável pela manutenção da frequência respiratória baixa (>200 CPM) por mais tempo. Entretanto, o estudo não permitiu concluir se o extrato possui propriedades ansiolíticas genuínas ou se os efeitos ansiolíticos foram secundários ao alívio dos sintomas respiratórios provocados pela inflamação das vias aéreas.³⁵

Os efeitos ansiolíticos de *Melia azedarach* foram testados a partir da administração dos extratos das flores, galhos e raízes em camundongos. Extratos de flores mostraram efeitos significativos nas doses de 75, 125 e 250 mg/kg, comparáveis a 1 mg/kg de Diazepam. A atividade ansiolítica do extrato de galho da planta foi observada na dose de 125 mg/kg. Três doses diferentes do extrato de raiz se mostraram eficazes: 30, 60 e 125 mg/kg. Cabe ressaltar que com as flores não houve

efeito sedativo em comparação com efeitos adversos do diazepam, nomeadamente perda de coordenação e atividade motora fina.³⁶

O extrato etanólico de *Myrtus communis* nas doses de 50-200 mg/kg e 400 mg/kg do extrato, administradas por via intraperitoneal em camundongos, mostrou atividade ansiolítica semelhante aos BNZs no teste de campo aberto. Os testes de atividade anticonvulsivante realizados no mesmo estudo revelaram a presença de efeitos relaxantes musculares do extrato, permitindo concluir que o efeito ansiolítico pode ser mediado pela subunidade α_2 do GABA. Além disso, a ausência de propriedades anticonvulsivantes indica que ele tem baixa afinidade para a subunidade α_1 .³⁷

Cymbopogon citratus teve sua atividade ansiolítica investigada a curto e a longo prazo em camundongos. Para o tratamento único, foi utilizado o óleo essencial 30 minutos antes dos procedimentos experimentais e para o tratamento a longo prazo os animais foram tratados por 21 dias e submetidos aos experimentos 30 minutos após o último tratamento. Ao final, a dose de 10 mg/kg mostrou ser eficaz apenas no tratamento agudo. A fim de avaliar algum sinergismo entre o óleo essencial e a droga de referência Diazepam (DZP), dois grupos de animais foram tratados simultaneamente com doses não eficazes de 2,5 mg/kg por via oral e 0,25 mg/kg por via intraperitoneal, respectivamente. Com essa combinação, foi evidente o efeito do tipo ansiolítico, indicando a potencialização mútua de ação entre o OE e DZP. Os principais compostos identificados foram o monoterpene citral (71,29%) - uma mistura dos estereoisômeros geranial e neral - e o β -mirceno (16,5%).³⁸

Discaria americana teve sua atividade ansiolítica avaliada em camundongos a partir de dois extratos de partes aéreas e de cascas da raiz. Na dose de 250 mg/kg, o primeiro exerceu efeito e apresentou baixa toxicidade, mesmo quando administrado em outras doses mais altas. Por outro lado, o extrato das cascas produziu efeitos tóxicos mesmo em baixas doses e não teve sucesso como agente ansiolítico. O estudo verificou ainda a toxicidade aguda e subaguda da espécie, definindo o valor da DL_{50} para o extrato das partes aéreas como >500 mg/kg, enquanto que para o extrato da casca da raiz ficou estabelecido em 400 mg/kg.³⁹

O óleo essencial de *Citrus limon* teve seu comportamento ansiolítico avaliado em camundongos através dos testes de labirinto em cruz elevado e campo aberto. As doses 200 μ L e 400 μ L, administradas por via inalatória, demonstraram atividade ansiolítica sem modificar o desempenho motor dos animais, ao contrário do que se observa na farmacoterapia convencional. Além disso, mediante a investigação da toxicidade in vitro, não foram observados sinais de citotoxicidade.⁴⁰

O óleo essencial de *Spiranthera odoratissima* e o seu principal componente, o β -cariofileno, tiveram suas atividades ansiolíticas investigadas no SNC de camundongos através de testes comportamentais. As doses de 125 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg do OE e 100 mg/kg e 200 mg/kg do β -cariofileno exerceram atividade ansiolítica sem afetar a coordenação motora. Notadamente, a dose efetiva de 100 mg/kg de β -cariofileno é equivalente a dose de 500 mg/kg do óleo essencial, sugerindo que esse composto pode contribuir para os efeitos do OE. Nessas doses, o grupo dos animais tratados não exibiu óbitos e comportamentos sugestivos de neurotoxicidade ao longo do período observacional, o que, segundo os autores, demonstra uma considerável margem de segurança até a dose de 1000 mg/kg desses compostos.⁴¹

A atividade ansiolítica do extrato hidroetanólico de *Tropaeolum majus* foi observada nas doses de 75, 150 e 300 mg/kg após 29 dias de tratamento em ratos. Entretanto, a ação observada é menos efetiva quando comparada ao efeito ansiolítico do diazepam, considerado o padrão-ouro. As principais classes de compostos da planta foram investigadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-UV) e espectrometria de massa por ionização por electrospray (ESI-MS), que evidenciaram o flavonoide isoquercitrina como composto majoritário.⁴²

O extrato hidroetanólico de *Aloysia polystachya* nas doses de 10 mg/kg e 10 mL/kg, administrado por via oral e por imersão, teve sua atividade ansiolítica avaliada em peixes através do teste de escototaxia (claro-escuro). Ao final, as doses conseguiram reverter o efeito da substância ansiogênica sem prejudicar a locomoção dos animais e sua atividade ansiolítica foi semelhante ao tratamento com Buspirona. A análise do extrato por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLUE-EM), permitiu a identificação do acteosídeo como composto principal na concentração de $99,74 \pm 1,7 \mu\text{g/mg}$ do extrato seco, cuja ação farmacológica está relacionada ao efeito modulador na Monoamina oxidase A (MAO-A).⁴³

A administração dos extratos de *Lippia graveolens* em camundongos na dose de 1 mg/kg, por via intraperitoneal, provocou uma resposta significativa do tipo ansiolítica, semelhante ao efeito do Diazepam (0,1 mg/kg). A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) revelou a presença de timol (33,40%), *m*-cimen-8-ol (16,37%), salicilato de metila (10,48%), carvacrol (6,75%) e linalol (5,17%) no extrato bruto de hexano. Uma mistura de quatro compostos foi obtida a partir do extrato bruto de acetato de etila: *p*- quimeno + timol (7,56 g, 9,78%), cirsimarina (140 mg, 0,18%) e naringenina (900 mg, 1,16%).⁴⁴

Entre os estudos experimentais referidos, apenas quatro aplicaram testes adicionais específicos para avaliar os possíveis mecanismos subjacentes dos efeitos ansiolíticos das espécies vegetais investigadas. Em um desses estudos, os autores também usaram metodologias de avaliação neuroquímica para identificar as alterações nos neurotransmissores.^{25, 28, 38, 41}

Diniz *et al.* realizaram o pré-tratamento com flumazenil (2,5 mg/kg, ip) - um antagonista do GABA_A - e avaliaram o comportamento dos animais sessenta minutos após o tratamento oral com o óleo essencial de *Annona vepretorum* (100 mg/kg). Os resultados sugerem que a ação do OE é provocada por um mecanismo de ação GABAérgico, provavelmente nos subtipos de receptores que medeiam os efeitos dos benzodiazepínicos, uma vez que houve o bloqueio da sua atividade ansiolítica pela droga de referência.²⁵

No estudo de Borgonetti *et al.*, a técnica Western blotting revelou a capacidade do extrato de *Helichrysum stoechas* de neutralizar a redução da fosforilação de ERK44/42 e de restaurar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) – uma neurotofina localizada principalmente no hipocampo e córtex, responsável por efeitos como crescimento, reparo de neurônios e liberação de neurotransmissores. Além disso, foi capaz de retornar os níveis de ligação do elemento de resposta do AMP cíclico (CREB) aos níveis basais em neurônios noradrenérgicos do hipocampo de ratos, indicando o papel protetor do *H. stoechas* contra o comportamento de ansiedade.^{28, 51}

Outro estudo que utilizou o flumazenil para determinar o efeito de um óleo essencial foi o de Costa *et al.* Desta vez, a substância reverteu a atividade do tipo ansiolítica do OE de *Cymbopogon citratus*, o que sugere fortemente a participação do receptor GABA_A na mediação da atividade desse composto. Ademais, a investigação neuroquímica não revelou alterações na neurotransmissão mediada por dopamina e serotonina e seus metabólitos após o tratamento oral agudo com OE.³⁸

Galdino *et al.*, por sua vez, testaram o papel dos receptores GABA_A e do 5HT1A – um subtipo de receptor serotonina - nos efeitos do EO de *Spiranthera odoratissima* e do seu componente principal, o β -cariofileno, realizando o pré-tratamento dos animais com flumazenil e NAN-190. Observou-se que a atividade ansiolítica do OE foi revertida apenas pela segunda droga, indicando, portanto, que esta é mediada por 5-HT1A, mas não por receptores de benzodiazepina. Adicionalmente, o efeito do componente principal não parece ser mediado por receptores de 5-HT1A ou

benzodiazepínicos.⁴¹

Dos 23 artigos eleitos para esta revisão, apenas 1 é de cunho clínico. Trata-se do estudo de Namazi *et al.*, cujo objetivo foi determinar a eficácia da aromaterapia com óleo essencial de *Citrus aurantium* L., uma espécie pertencente à família Rutaceae e popularmente conhecida como laranja amarga, na redução da ansiedade durante a primeira fase do trabalho de parto. Para tanto, foi realizado um ensaio clínico randomizado com 126 gestantes, divididas em dois grupos (N=63), acompanhadas até o parto. Gazes impregnadas com 4 mL de *C. aurantium* destilado e soro fisiológico foram fixadas ao colar dos indivíduos nos grupos de aromaterapia e controle, respectivamente, trocadas a cada 30 minutos. Os níveis de ansiedade foram avaliados a partir do questionário de ansiedade traço de estado de Spielberger, um instrumento amplamente utilizado para medir a ansiedade traço-estado em estudos clínicos. Antes da intervenção, os dois grupos apresentavam os mesmos níveis de ansiedade, no entanto, em dilatações de 3-4 e 6-8 cm os níveis foram significativamente menores no grupo de aromaterapia em comparação com o grupo de controle, ficando comprovado que a inalação do OE de *C. aurantium* pode reduzir a ansiedade do parto.⁵²

Assim, é evidente que a grande maioria das espécies vegetais com propriedades ansiolíticas não vem acompanhada de estudos clínicos que permitam a confirmação de sua eficácia terapêutica e, portanto, novos estudos devem ser realizados para dar continuidade ao desenvolvimento de fitoterápicos eficazes, seguros e com um custo-benefício acessível. Ademais, é importante também investigar as possíveis interações entre esses fitoterápicos para estabelecer as recomendações específicas aos pacientes que fazem uso de plantas medicinais ansiolíticas, isoladamente ou em combinação com medicamentos alopáticos.

4. Considerações Finais

A partir dos resultados obtidos nesta revisão, constatou-se uma notável quantidade de espécies vegetais com atividades ansiolíticas comprovadas em estudos experimentais, distribuídas em uma variedade de famílias botânicas. No que se refere aos estudos clínicos, apenas uma espécie - *Citrus aurantium* - teve suas propriedades investigadas, revelando a carência de publicações desse tipo nos últimos 10 anos.

Observou-se que um número reduzido de estudos investigou os mecanismos de ação envolvidos na atividade ansiolítica das espécies vegetais. Entre aqueles que realizaram, o principal mecanismo das drogas citadas consistiu na participação do receptor GABA_A na mediação da atividade ansiolítica dos compostos testados.

Além disso, as avaliações toxicológicas foram ausentes em grande parte dos trabalhos, levantando uma preocupação em relação a segurança das preparações analisadas. Ainda assim, enfatiza-se que, de acordo com os estudos nos quais foi avaliado o comportamento motor dos animais, as plantas avaliadas não modificam o desempenho dos animais, o que representa uma vantagem em detrimento ao que se observa na farmacoterapia convencional dos transtornos de ansiedade.

Referências

1. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM 5. M. I. C. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed [internet]. 2014 [citado 2021 fev 10]; p. 189.
2. Braga JEF, Pordeus LC, Silva AMC, Pimenta FCFE, Diniz MFFM, Almeida RN. Athological Anxiety: Neural Bases and Advances in Psychopharmacological Approach. Rev. bras. ciênc. Saúde [internet]. 2010 [citado 2021 fev 10]; 14 (2): 93-100.

3. Claudino J, Cordeiro R. Níveis de ansiedade e depressão nos alunos do curso de licenciatura em Enfermagem: O caso particular dos alunos da escola superior de saúde de Porto Alegre. Educação, Ciência e Tecnologia [internet]. 2016 [citado 2021 fev 12]; 32: 197-210.
4. Schatzberg AF, De battista C. Manual de Psicofarmacologia clínica. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
5. Moura IM, Rocha VHC, Bergamini GB, Samuelsson E, Joner C, Scheneider LF, et al. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Rev. Cient. da FAEMA [internet]. 2018 [citado 2021 fev 13]; 9(1): 423-441.
6. Moura ATRP, Pereira AKV, Almeida BM de S, Campos CC, Cabral LR, Sousa MG da C, et al. Anxiety: analysis of impacts on quality of life and therapeutic approaches, an integrative review. Research, Society and Development, [Internet.]. 2020. [Citado 2021 mar. 12] Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9247>.
7. World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorder: global health estimates [internet]. Geneva: WHO. 2017 [Citado 2021 mar. 12]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=0BD150E932D40D937DEB835DE989B580?sequence=1>.
8. World Health Organization (WHO). United Nations Policy Brief: Covid-19 and the need for action on mental health. 2020 [Citado 2021 mar. 12]. Disponível em: <https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/UN-Policy-Brief-COVID-19-and-mental-health.pdf>.
9. Córrea CA, Verlengia R Ribeiro AGSV, Crisp AH. Níveis de estresse, ansiedade, depressão e fatores associados durante a pandemia de COVID-19 em praticantes de Yoga. Rev. Brasil. de Ativ Física e Saude [Internet]. 2010 [citado 2021 mar 12]; 25: 1-7. Disponível em: <https://rbafs.org.br/RBAFS/article/view/14288>.
10. Barros MBA, Lima MG, Malta DC, Szwarcwald CL, Azevedo RCS de, Romero D, et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID 19. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2020 Set [citado 2021 mar 12]; 29(4). Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000400021&lng=pt.
11. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. Dialogues Clin. Neurosci [Internet]. 2017 [Citado 2021 mar 12]; 19(2): 93-107. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573566/>.
12. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. Pharmacol Ther [Internet]. 2019 [Citado 2021 mar 12]; 204: 107-402. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725819301512?via%3DIihub>.
13. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators?. Adv Pharmacol Sci [Internet]. 2012 [citado mar 2021 12]. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321276/>.
14. Bortoluzzi, MM, Schmitt V, MAZURCE. Effect of herbal medical plants on anxiety: a brief review. Research, Society and Development, [Internet] 2020 [citado 2021 fev 17]; 9(1): 02911504, Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/1504>.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais. 2014.
16. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. Phytother Res [internet]. 2018 [citado 2021 fev 17]; 32(5): 865-891. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938102/>.
17. Silva LSA. Potencial terapêutico de Erythrina velutina (mulungu) na ansiedade e insônia: uma revisão da literatura. [Citado 2021 fev. 17]. Paraíba; 2020. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/16848/1/LAILSON%20SUELISSON%20DE%20ALMEIDA%20SILVA%20-%20TCC%20FARM%20C%20CIA%202020.pdf>.
18. Moreira, ASVDFDN. Fitoterapia aplicada à ansiedade: uma alternativa aos medicamentos de síntese (dissertação). Coimbra: Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia; 2014 [citado 2021 mar. 12]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/92305>.
19. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. [citado 2021 fev. 2021]. Disponível em <http://www.tropicos.org>.
20. Marmitt DJ, Rempel C, Goettert MI, Silva ADC. Plantas medicinais da RENISUS com potencial anti-inflamatório: revisão sistemática em três bases de dados científicas. Rev. Fitos [internet]. 2015 [Citado 2021 mar 18]; 9(2):129-144. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19230>.
21. De Azeredo Rezende M, De Oliveira ACD. (2019). Análise da qualidade técnica da redação de pedidos de patentes de fitoterápicos de interesse ao SUS. Rev. Fitos [internet]. 2019 [citado 2021 mar. 18]; 13(3):126-141. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/802>.
22. Pagnussat N. Efeito estabilizador do grupo em comportamento exploratório, ansiedade, cognição e níveis de cortisol em peixe zebra [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 2011 [citado 2021 mar. 18]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10923/1291>.
23. Bum EN, Soudi S, Ayissi ER, Dong C, Lakoulo NH, Maidawa, et al. Anxiolytic activity evaluation of four medicinal plants from Cameroon. Afr J Tradit Complement Altern Med [internet]. 2011 [citado 2021 mar. 19]; 8(5):130-9: 130-139. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3252713/>.

24. Ishola OI, Sunday O, Olayemi, Abidemi RI. Anticonvulsant, Anxiolytic and Hypnotic effects of Aqueous Bulb Extract of *Crinum glaucum* A. Chev (Amaryllidaceae): Role of GABAergic and Nitroergic Systems. *Pakistan Journal of Biological Sciences* [internet]. 2013 [citado 2021 fev 10]; 16: 701-710. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=pjbs.2013.701.710>.
25. Diniz TC, de Oliveira Júnior RG, Medeiros MAMB, Silva MG, Teles RBA, Menezes PP, et al. Anticonvulsant, sedative anxiolytic and antidepressant activities of the essential oil of *Annona vepretorum* in mice: Involvement of GABAergic and serotonergic systems. *Biomed Pharmacother* [internet]. 2019 [citado 2021 fev 10]; 111:1074-1087. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218353137?via%3Dihub>.
26. Hajhashemi V, Rabbani M, Ghanadi A, Davari E. Evaluation of antianxiety and sedative effects of essential oil of *Ducrosia anethifolia* in mice. *Clinics (São Paulo)* [internet]. 2010 [citado 2021 fev.11]; 65(10):1037-1042. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/49647672_Evaluation_of_antianxiety_and_sedative_effects_of_essential_oil_of_Ducrosia_anethifolia_in_mice.
27. Cojocariu R, Ciobica A, Balmus IM, Guenne S, Trifan A, Stanciu C, et al. Antioxidant Capacity and Behavioral Relevance of a Polyphenolic Extract of *Chrysanthellum americanum* in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome. *Oxid Med Cell Longev* [internet]. 2019 [citado 2021 fev 11]; 2019:3492767. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31485290/>.
28. Borgonetti V, Les F, López V, Galeotti N. Attenuation of Anxiety-Like Behavior by *Helichrysum stoechas* (L.) Moench Methanolic Extract through Up-Regulation of ERK Signaling Pathways in Noradrenergic Neurons. *Pharmaceuticals* [internet]. 2020 [citado 2021 fev 11]; 13(12):472. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/12/472>.
29. Rodríguez-Landa JF, Vicente-Serna J, Rodríguez-Blanco LA, Roviroso-Hernández Mde J, García-Orduña F, Carro-Juárez M. *Montanoa frutescens* and *Montanoa grandiflora* extracts reduce anxiety-like behavior during the metestrus-diestrus phase of the ovarian cycle in Wistar rats. *Biomed Res Int* [internet]. 2014 [citado 2021 fev 11]; 2014:938060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800255/>.
30. Monsef-Esfahani HR, Amini M, Goodarzi N, Saiedmohammadi F, Hajiaghache R, Faramarzi MA. Coumarin compounds of *Biebersteinia multifida* roots show potential anxiolytic effects in mice. *Daru* [internet]. 2013 [citado 2021 fev 11]; 21(1):51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803166/>.
31. Dutt V, Dhar VJ, Sharma A. Antianxiety activity of *Gelsemium sempervirens*. *Pharm Biol* [internet]. 2010 [citado 2021 fev 12]; 48(10):1091-1096. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13880200903490521>.
32. 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*. [internet]; 2017 [citado 2021 fev 12]; 55(1):958-965. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130744/>.
33. Caro DC, Rivera DE, Ocampo Y, Franco LA, Salas RD. Pharmacological Evaluation of *Mentha spicata* L. and *Plantago major* L., Medicinal Plants Used to Treat Anxiety and Insomnia in Colombian Caribbean Coast. *Evid Based Complement Alternat Med* [internet]; 2018 [citado 2021 fev 13]; 2018:5921514. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158996/>.
34. Abadi MNA, Mortazavi M, Kalani N, Marzouni HZ, Kooti W, Ali-Akbari S. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Rosmarinus officinalis* L. Leaf on Anxiety in Mice. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* [internet]. 2016 [citado 2021 fev 13]; 21(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2156587216642101>.
35. Monteiro MT, Costa FH, Carvalho GC, Salgado PRR, Salvadori MGSS, De Almeida RN. Anti-asthmatic and anxiolytic effects of *Herissantia tiubae*, a Brazilian medicinal plant. *Immun Inflamm Dis* [internet]. 2016 [citado 2021 fev 14]; 4(2):201-212. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879466/>.
36. Ishaq, Humera. (2016). Anxiolytic and antidepressant activity of different methanolic extracts of *Melia azedarach* Linn. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences* [internet]; 2016 [citado 2021 fev 19]; 29(5):1649-1655. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/308330478_Anxiolytic_and_antidepressant_activity_of_different_methanolic_extract_of_Melia_azedarach_Linn.
37. Hajiaghache R, Faizi M, Shahmohammadi Z, Abdollahnejad F, Naghdibadi H, Najafi F, et al. Hydroalcoholic extract of *Myrtus communis* can alter anxiety and sleep parameters: a behavioural and EEG sleep pattern study in mice and rats. *Pharm Biol*. [internet]; 2016 [citado 2021 fev 19]; 54(10):2141-2148. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1148175>.
38. Costa CA, 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* [internet]. 2011 [citado 2021 fev 21]; 137(1):828-836. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111004788?via%3Dihub>.
39. Da Silva ED, Diedrich D, Bolzan RC, Giacomelli SR. Toxicological and pharmacological evaluation of *Discaria americana* Gillies & Hook (Rhamnaceae) in mice. *Braz. J. Pharm. Sci.* [Internet]. 2012 [citado 2021 fev 21]; 48(2): 273-280. Disponível em: <https://www.scielo.br/bjps/a/BvN9Js55RdnPpbyBZLYN6HB/?lang=en>.
40. Viana MDM, Cardoso RM, Silva NKG, Falcão MAP, Vieira ACS, Alexandre-Moreira MS, et al. Anxiolytic-like effect of *Citrus limon* (L.) Burm f. essential oil inhalation in mice. *Rev. bras. plantas med.* [Internet]. 2016 [citado 2021 fev 22]; 18(1): 96-104. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722016000100096&lng=en.

41. Galdino PM, Nascimento MV, Florentino IF, Lino RC, Fajemiroye JO, Chaibub BA, et al. The anxiolytic-like effect of an essential oil derived from *Spiranthera odoratissima* A. St. Hil. leaves and its major component, β -caryophyllene, in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [internet]; 2012 [citado 2021 fev 23];7;38(2):276-84. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027858461200084X?via%3Dihub>.
42. Melo AC, Costa SC, Castro AF, Souza NV, Sato SW, Lívero FAR, et al. Hydroethanolic extract of *Tropaeolum majus* promotes anxiolytic effects on rats. *Rev. bras. farmacogn.* [Internet]. 2018 [citado 2021 fev 24]; 28(5): 589-593. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2018000500589&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.006>.
43. De Melo NC, Sánchez-Ortiz BL, Sampaio TIS, Pereira ACM, Da Silva Neto FLP, Da Silva HR. Anxiolytic and Antidepressant Effects of the Hydroethanolic Extract from the Leaves of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke: A Study on Zebrafish (Daniorerio). *Pharmaceuticals (Basel)* [internet]. 2019 [citado 2021 fev 25];12(3):106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789669/>.
44. González-Trujano ME, Hernández-Sánchez LY, Muñoz Ocotero V, Dorazco-González A, Guevara Fefer P, Aguirre-Hernández E. Pharmacological evaluation of the anxiolytic-like effects of *Lippia graveolens* and bioactive compounds. *Pharm Biol* [internet]. 2017 [citado 2021 fev 26];55(1):1569-1576. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130579/>.
45. Vieira DRP, Amaral FMM, Maciel MCG, Nascimento FF, Libério AS. Plantas e constituintes químicos empregados em Odontologia: revisão de estudos etnofarmacológicos e de avaliação da atividade antimicrobiana in vitro em patógenos orais. *Rev. Brasil. de Plant. Med.* [internet]. 2014 [citado 2021 fev 26]; 16(1): 135-167. Disponível em: [scielo.br/rbpm/a/NPqGLXpnh7LQxhRqg4zCKqF/abstract/?lang=pt](http://www.scielo.br/rbpm/a/NPqGLXpnh7LQxhRqg4zCKqF/abstract/?lang=pt).
46. Ferreira, ARA. Uso de óleos essenciais como agentes terapêuticos [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa. 2014 [citado 2021 mar. 02]. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4513/1/PPG_21290.pdf.
47. Silveira JC, Busato NV, Costa AOS, Júnior EFC. Levantamento e análise de métodos de extração de óleos essenciais. *Enciclopédia Biosfera* [internet]. 2012 [citado 2021 mar 10]; 8(15): 2038-2052. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2012b/ciencias%20exatas%20e%20da%20terra/levantamento%20e%20analise.pdf>.
48. Rodrigues F, Pimenta V, Braga KM, Araújo E. Obtenção de extratos de plantas do cerrado. *Enciclopédia Biosfera* [internet]; 2016 [citado 2021 mar 13] 13(23). Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2016a/agrarias/obtencao%20de%20extratos.pdf>.
49. Fernandes CPM, Félix SR, de Oliveira Nobre M. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. *Semina cienc biol. saúde* [internet]. 2016 [citado 2021 mar 15], 37(1): 91-104. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-836600>.
50. Martins DM. Antioxidant and Neuroprotective Activity of New Pyrazoline Derivatives [dissertação]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, Faculdade de Farmácia. 2008 [citado 2021 mar 19]. Disponível em <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/8944>.
51. Syafrita Y, Amir D, Susanti R, Fadhilah I. Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression. *Dement. neuropsychol* [Internet]. 2020 [citado 2021 mar 19]; 14(1): 41-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010007>.
52. Namazi M, Amir Ali Akbari S, Mojab F, Talebi A, Alavi Majd H, Jannesari S. Aromatherapy with citrus aurantium oil and anxiety during the first stage of labor. *Iran Red Crescent Med J* [internet]. 2014 [citado 2021 mar 20];16(6):e18371. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102991/>.