

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Plantas medicinais e preparações  
tradicionais à base de plantas usadas como  
ansiolítico**

**Helena Nicolau Policarpo**

Monografia orientada pela Doutora Olga Maria Duarte Silva, Professora  
Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Plantas medicinais e preparações  
tradicionais à base de plantas usadas como  
ansiolítico**

**Helena Nicolau Policarpo**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Doutora Olga Maria Duarte Silva, Professora  
Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**2021**



# Resumo

Os ansiolíticos consistem em medicamentos utilizados na terapêutica de neuroses e distúrbios psicossomáticos relacionados com a ansiedade.

As plantas medicinais e as preparações à base de plantas são utilizadas para o tratamento de doenças do foro neurológico e, nos últimos vinte anos, tem existido uma multiplicidade de estudos sobre a sua utilização no tratamento de distúrbios psiquiátricos, estando descrito o potencial neuromodulador em simultâneo para vários recetores do SNC para algumas destas plantas medicinais e respetivas preparações.

A presente monografia tem como objetivo contribuir para o conhecimento da utilidade das plantas medicinais no tratamento da ansiedade, identificar as plantas medicinais com monografia elaborada pela EMA e indicação terapêutica para tratamento do *stress* mental, assim como rever e atualizar a literatura relativa a ensaios clínicos realizados com plantas medicinais utilizadas como ansiolítico, de entre as objeto de monografia pela EMA e as identificadas por pesquisa bibliográfica. De modo a atingir os objetivos propostos procedeu-se à pesquisa bibliográfica na página de internet da EMA e em bases de dados, sendo os dados bibliográficos obtidos nestas tratados de acordo com a metodologia PRISMA. Após pesquisa na página de internet da EMA foram identificadas dezassete monografias de plantas medicinais e/ou preparações de utilização tradicional e/ou bem estabelecida com indicação terapêutica para tratamento do *stress* mental. Relativamente à pesquisa bibliográfica em bases de dados, foram identificadas vinte e duas plantas medicinais utilizadas como ansiolítico. Destas, cinco possuem monografia elaborada pela EMA, sendo entre estas selecionadas *Passiflora incarnata* L. e *Lavandula angustifolia* Mill. pelo maior número de ensaios clínicos realizados e *Valeriana officinalis* L. pelo seu maior impacto no mercado económico europeu. Paralelamente foram também identificadas dezassete plantas medicinais que não são ainda objeto de monografia pela EMA, procedendo-se entre estas à seleção de *Piper methysticum* G. Forster pelo maior número de ensaios clínicos realizados. Em suma, verifica-se a existência de um número significativo de ensaios clínicos onde foi avaliado o potencial ansiolítico de diferentes plantas.

**Palavras-chave:** *Lavandula angustifolia*, *Passiflora incarnata*, *Piper methysticum*, *stress* mental, *Valeriana officinalis*.

# Abstract

Anxiolytics are drugs used in the treatment of neurosis and psychosomatic disorders related to anxiety.

Medicinal plants and herbal preparations are used for the treatment of neurological diseases and, in the last twenty years, there has been a multiplicity of studies on their use in the treatment of psychiatric disorders. The simultaneous neuromodulatory potential for several CNS receptors for some of these medicinal plants and their preparations is described.

This monograph aims to contribute to the knowledge of the usefulness of medicinal plants in the treatment of anxiety, identify medicinal plants with a monograph prepared by the EMA and therapeutic indication for the treatment of mental stress, as well as review and update the literature on clinical trials carried out with medicinal plants used as anxiolytic, among those object of the monograph by the EMA and those identified by bibliographical research. In order to achieve the proposed objectives, a bibliographic research was carried out on the EMA website and in databases, and the bibliographic data obtained in these were treated according to the PRISMA methodology. After searching the EMA website, seventeen monographs of medicinal plants and/or preparations of traditional and/or well-established use with therapeutic indication for the treatment of mental stress were identified. In the bibliographical research in databases, twenty-two medicinal plants used as anxiolytic were identified. Five of these have a monograph prepared by EMA; among these, *Passiflora incarnata* L. and *Lavandula angustifolia* Mill. were selected. for the greater number of clinical trials carried out and *Valeriana officinalis* L. for its greater impact on the European economic market. At the same time, seventeen medicinal plants that are not yet subject of a monograph by the EMA were also identified, and among these, *Piper methysticum* G. Forster was selected for the largest number of clinical trials performed. In conclusion, there is a significant number of clinical trials where the anxiolytic potential of different plants was evaluated.

**Keywords:** *Lavandula angustifolia*, mental stress, *Passiflora incarnata*, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*.

# Abreviaturas

ADAA	<i>Anxiety &amp; Depression Association of America</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, quinta edição (1) <i>(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition)</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento ( <i>European Medicines Agency</i> )
FPIX	Farmacopeia Portuguesa IX
GABA	Ácido gama-aminobutírico ( <i>gamma-aminobutyric acid</i> )
GAD	Distúrbio de ansiedade generalizada ( <i>generalized anxiety disorder</i> )
HMPC	Comité dos produtos medicinais à base de plantas ( <i>Committee on herbal medicinal products</i> )
ICD	Classificação internacional das doenças ( <i>international classification of diseases</i> )
SSRIs	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina ( <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> )
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
RCTs	Ensaio clínicos controlados e aleatorizados ( <i>randomized controlled trials</i> )
SNC	Sistema nervoso central
STAI	<i>State Trait Anxiety Inventory</i>
WHO	Organização Mundial de Saúde ( <i>World Health Organization</i> )

## Índice Geral:

Resumo.....	3
Palavras-chave.....	3
Abstract .....	4
Keywords .....	4
Abreviaturas .....	5
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas.....	7
1 Introdução.....	8
1.1 Epidemiologia e patologias inerentes à utilização de ansiolíticos.....	9
1.2 Orientações gerais de tratamento.....	12
1.3 Importância e impacto económico da utilização das plantas medicinais .....	13
2 Objetivos .....	17
3 Metodologia .....	18
4 Resultados e Discussão .....	20
4.1 Identificação das plantas medicinais objeto de monografia elaborada pela EMA e classificadas como úteis para o tratamento do <i>stress</i> mental .....	20
4.2 Identificação das plantas medicinais objeto de estudos clínicos visando a confirmação do seu efeito terapêutico no tratamento da ansiedade .....	29
4.2.1 <i>Piper methysticum</i> G. Forster, rizoma.....	47
4.2.2 <i>Lavandula angustifolia</i> Mill., flor .....	48
4.2.3 <i>Passiflora incarnata</i> L., parte aérea .....	51
4.2.4 <i>Valeriana officinalis</i> L., raiz .....	53
5 Conclusões e Perspetivas Futuras .....	56
Referências Bibliográficas .....	57



## **Índice de Figuras:**

Figura 1 Processo de seleção dos artigos científicos e respectivos resultados .....	19
---	----

## **Índice de Tabelas:**

Tabela 1 Classificação e definição das perturbações de ansiedade .....	11
Tabela 2 Identificação das monografias de plantas medicinais e preparações de uso tradicional e/ou uso bem estabelecido para o tratamento do <i>stress</i> mental.....	20
Tabela 3 Indicações terapêuticas, formas farmacêuticas e posologias das plantas medicinais ou preparações de uso tradicional e/ou uso bem estabelecido para o tratamento do <i>stress</i> mental .....	22
Tabela 4 Ensaio clínico usando plantas medicinais como ansiolítico.....	30

# 1 Introdução

De acordo com o sistema de classificação ATC da Organização Mundial de Saúde, os ansiolíticos pertencem à categoria de fármacos que atuam no sistema nervoso (N). A par dos antipsicóticos (N05A) e dos hipnóticos e sedativos (N05C), os ansiolíticos (N05B) são um subgrupo terapêutico enquadrado no grupo dos psicolépticos (N05) e englobam os fármacos utilizados na terapêutica de neuroses e distúrbios psicossomáticos relacionados com a ansiedade (2).

Os ansiolíticos subdividem-se em derivados benzodiazepínicos (N05BA), derivados do difenilmetano (N05BB), carbamatos (N05BC), derivados do dibenzo-biciclo-octadieno (N05BD), derivados da azaspirodecanediona (N05BE) e outros ansiolíticos (N05BX) (2).

Estabelecendo o paralelismo com a classificação farmacoterapêutica de carácter oficial em Portugal, os ansiolíticos conjuntamente com os sedativos e hipnóticos encontram-se classificados como 2.9.1. no subgrupo dos psicofármacos, no grupo 2 correspondente ao sistema nervoso central (3).

Em termos de mercado farmacêutico reportado e comparativamente com os outros países da OCDE, Portugal é o país em que existe um maior consumo de ansiolíticos, associado a um valor de 89,7 DHD em 2019, correspondente à dose diária definida por 1000 habitantes por dia e indicativo da proporção da população que diariamente é sujeita ao tratamento com ansiolíticos numa determinada dose média (4). De acordo com o Programa Nacional para a Saúde Mental, o aumento da prescrição de ansiolíticos constitui um problema de saúde pública (5), com a saúde mental a ser considerada como uma das principais preocupações do século atual (6). Estes valores elevados de consumo podem estar relacionados com a existência de um incremento de utilizadores devido a melhores taxas de diagnóstico, com a maior acessibilidade aos medicamentos, com a introdução de novas indicações terapêuticas ou com tratamentos mais prolongados do que o indicado (7).

A dificuldade em motivar os utentes para a descontinuação da toma de ansiolíticos, assim como a dificuldade no acesso a tratamentos psicológicos e a perceção ou ausência de alternativas terapêuticas conduzem à manutenção da prescrição deste tipo de medicamentos por parte dos médicos (8).

## **1.1 Epidemiologia e patologias inerentes à utilização de ansiolíticos**

Os distúrbios depressivos e de ansiedade consistem nos transtornos mentais mais prevalentes na população global, associados a um elevado impacto social e económico (9,10). As mulheres apresentam maior probabilidade de desenvolver um distúrbio de ansiedade (9), como resultado de diversos fatores, tais como a desigualdade e a violência de género (8,11,12). As alterações hormonais, nomeadamente durante o ciclo menstrual, na gravidez e na menopausa, estão também associadas a uma maior frequência de desenvolvimento de perturbações de ansiedade (13).

Os distúrbios depressivos e de ansiedade ocorrem muitas vezes em simultâneo, com sintomatologia variável em termos de gravidade (de leve a grave) e duração (de meses a anos), conduzindo a grandes perdas em termos de saúde (11). Estes distúrbios podem desenvolver-se a partir de uma complexa panóplia de fatores de risco, que incluem aspetos genéticos, relacionados com a atividade cerebral, personalidade e acontecimentos individuais (14). A duração dos sintomas característicos das perturbações de ansiedade levam a concluir que, na maioria das situações, estas se traduzem num transtorno crónico ao invés de episódico (11).

Segundo a ADAA, as perturbações de ansiedade consistem no transtorno mental mais comum nos Estados Unidos, afetando 40 milhões de adultos em cada ano, com uma prevalência aproximada de 8% (14).

Em Portugal, de acordo com o Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, relativamente à prevalência anual de perturbações psiquiátricas, as perturbações de ansiedade são as de maior prevalência, seguindo-se as perturbações de humor (12).

Os distúrbios de ansiedade (distúrbio de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobias específicas isoladas, distúrbio de ansiedade social/ fobia social, distúrbio de pânico, agorafobia, distúrbio de ansiedade generalizada, entre outros) são um conjunto de perturbações mentais que se caracterizam por manifestações cognitivas de ansiedade e medo excessivos e por sintomas fisiológicos como a tensão muscular e a insónia (9,15–17). Estes distúrbios diferenciam-se da ansiedade e medo considerados normais quando ocorrem em excesso ou de modo persistente e crónico, prolongando-se para além do período temporal considerado adequado (1,18). Estas perturbações, resultantes de uma etiologia multifatorial, podem ser consequência de alterações hormonais, défice de vitaminas, minerais e aminoácidos específicos a nível alimentar, diversas patologias, experiências traumáticas,

envelhecimento, bem como fatores psicossociais associados a predisposição genética, que conduzem a disfunções a nível cognitivo, neurobiológico e neuropsicológico (9,13,18). Não obstante, estas induzem alterações neuroquímicas significativas a nível do sistema nervoso central (19) e são frequentemente crónicas, incapacitantes e recorrentes, com impacto significativo tanto a nível individual como social e económico (20,21).

As fobias específicas isoladas são os distúrbios de ansiedade mais comuns, com uma prevalência de 10,3%, seguindo-se o distúrbio de pânico (com ou sem agorafobia) com uma prevalência de 6,0%, o distúrbio de ansiedade social/fobia social (2,7%) e o distúrbio de ansiedade generalizada (2,2%) (20,22,23). Embora estes distúrbios possuam um carácter tendencialmente crónico, os de ansiedade generalizada e de pânico estão associados a alternância entre períodos de recaída e remissão, com sintomatologia de gravidade variável, enquanto o distúrbio de ansiedade social/fobia social é caracterizado pela sua maior cronicidade (20,24).

Para avaliação do grau de gravidade dos distúrbios de ansiedade e monitorização do seu tratamento, são utilizadas escalas de avaliação, tais como a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) (20,25) e a GAD-7 (21,26) para o distúrbio de ansiedade generalizada, a Escala de Pânico e Agorafobia (PAS) para o distúrbio de pânico e agorafobia (20,27) e a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS) para o distúrbio de ansiedade/fobia social (20,28).

Os distúrbios de ansiedade coexistem frequentemente com outras comorbilidades, tais como a depressão, distúrbios de personalidade, perturbações de sintomas somáticos, distúrbios associados ao uso abusivo de substâncias e outras patologias, sendo por isso frequente o seu subdiagnóstico e, conseqüentemente, um incorreto tratamento (20,21,29).

Na tabela 1 são classificadas as perturbações de ansiedade de acordo com os critérios de diagnóstico definidos pela Organização Mundial de Saúde (ICD-10) e pela Associação Americana de Psiquiatria (DSM-V).

**Tabela 1 Classificação e definição das perturbações de ansiedade**

<b>Classificação ICD-10</b>	<b>Classificação DSM-V</b>	<b>Definição</b>
Distúrbio de ansiedade de separação na infância (diagnosticado apenas na criança) F93.0	Distúrbio de ansiedade de separação 309.21	Consiste no medo ou ansiedade excessivos e inadequados aquando da separação das figuras de apego. O medo e a ansiedade são persistentes, com a duração de pelo menos 4 semanas em crianças e adolescentes e normalmente 6 meses ou mais em adultos.
Mutismo Seletivo F94.0	Mutismo Seletivo 312.23	Consiste numa falha consistente ao falar em situações sociais específicas em que existe a expectativa de falar (por exemplo, na escola), apesar de falar noutras situações. Esta perturbação tem a duração de pelo menos um mês e não pode ser explicada por um distúrbio de comunicação.
Fobias específicas (isoladas) F40.2	Fobia específica 300.29	Consiste no medo ou ansiedade exacerbados e restritos a um objeto ou situação específicas, como as fobias a um animal (ex. aranhas, insetos), a um fenómeno natural (ex. tempestades, água) ou situacional (ex. espaços fechados). Estes sentimentos são persistentes, com a duração de pelo menos seis meses.
Fobia social F40.1	Distúrbio de ansiedade social/ fobia social 300.23	Consiste no medo ou ansiedade exacerbados e devidos a uma ou mais situações sociais (ex. ser observado, conhecer pessoas desconhecidas) nas quais o indivíduo é submetido a uma possível avaliação pelos outros. O indivíduo tem medo de agir ou demonstrar sinais de ansiedade que conduzam a uma avaliação negativa.
Distúrbio de pânico F41.0	Distúrbio de pânico 300.01	Caracterizado por ataques recorrentes de ansiedade severa (pânico), que não se restringem a nenhuma situação em particular, sendo imprevisíveis. A sintomatologia, de início súbito, engloba manifestações como palpitações, sudorese, sensação de asfixia e desconforto no peito, parestesias, entre outras.
Agorafobia (associada a distúrbio de pânico ou sem relação com distúrbio de pânico) F40.0	Agorafobia 300.22	Consiste no medo ou ansiedade exacerbados a situações em que o indivíduo deduz que poderá ser difícil sair ou ser auxiliado no caso de desenvolver sintomas semelhantes aos do pânico (ex. estar em locais fechados, utilizar transportes públicos).
Distúrbio de ansiedade generalizada F41.1	Distúrbio de ansiedade generalizada 300.02	Consiste na ansiedade e preocupação excessivas e persistentes, de difícil controlo por parte do indivíduo, associadas a uma generalidade de eventos ou atividades. A sintomatologia é variável e inclui, por exemplo, tremores, palpitações sudorese, irritabilidade e perturbações do sono. É frequente o indivíduo ter medo de ficar doente ou ter algum acidente.

Classificação ICD-10	Classificação DSM-V	Definição
Distúrbio misto ansioso-depressivo F41.2	-	Classificação utilizada quando, simultaneamente, existem sintomas de ansiedade e depressão, embora nenhum deles seja claramente predominante, sendo que nenhum sintoma está presente de tal forma que justifique o seu diagnóstico de forma isolada. Todavia, quando ambos os sintomas de ansiedade e depressão estão presentes e são exacerbados o suficiente de modo a justificar o diagnóstico individual, ambos os diagnósticos deverão ser considerados, pelo que esta classificação não deverá ser utilizada.

ICD-10: Classificação internacional das doenças, décima revisão

DSM-V: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, quinta edição

Adaptado de : (1,20,30).

O *stress* crónico, que conduz a distúrbios homeostáticos, consiste num fator chave na etiologia das perturbações de ansiedade (31,32), estando esta relacionada com a desregulação da transmissão serotoninérgica, noradrenérgica, glutamatérgica e GABAérgica (18,33).

## 1.2 Orientações gerais de tratamento

De acordo com as normas de orientação terapêutica, o tratamento das perturbações de ansiedade deve incluir terapêutica farmacológica e não farmacológica (34). Deste modo, tanto no tratamento das crises como no de manutenção, o utente deverá ser informado acerca do seu diagnóstico, da possível etiologia e dos mecanismos de ação das diversas abordagens terapêuticas disponíveis. O plano de tratamento deverá ser escolhido considerando as variáveis individuais, como a gravidade da patologia, as comorbilidades e as tentativas anteriores de tratamento, devendo incluir intervenções psicológicas e de autoajuda, de psicoterapia e farmacoterapia (20,34).

Na terapêutica das crises de ansiedade é considerado, além da terapêutica não farmacológica, o tratamento de curta duração (duas a quatro semanas) com benzodiazepinas, tais como o alprazolam e o bromazepam (34). As benzodiazepinas, que atuam por ligação a uma porção do recetor GABA<sub>A</sub> aumentando os efeitos inibitórios do GABA no SNC, apesar dos seus efeitos ansiolíticos intensos e rápidos, estão associadas a problemas de memória, sedação e dependência (21).

A terapêutica farmacológica de primeira linha para manutenção das perturbações de ansiedade integra os fármacos antidepressores, nomeadamente os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), ambos utilizados para o tratamento farmacológico de uma ampla gama de perturbações de ansiedade (21,34,35). Em simultâneo, em situações de ansiedade grave, pode recorrer-se à terapia com benzodiazepinas sempre que é necessário um controlo mais urgente da sintomatologia ou enquanto se aguarda a resposta ao antidepressivo ou à terapêutica não farmacológica (34).

Nos casos de doentes resistentes à terapêutica é possível considerar outras opções, nomeadamente inibidores da monoamina oxidase (exemplo moclobemida, inibidor seletivo e reversível da monoamina oxidase A), antidepressivos tricíclicos, alguns antiepiléticos como a pregabalina, anti-histamínicos com efeito sedativo como a hidroxizina, alguns antipsicóticos como a quetiapina, outros antidepressivos como a mirtazapina e a agomelatina e outros ansiolíticos como a buspirona (20,21,34). Os fármacos antidepressores atuam através da modulação de neurotransmissores com funções essenciais a nível do sistema nervoso central e periférico (36); todavia, a sua utilização a longo prazo é responsável por diversos efeitos adversos (37,38), bem como por fenómenos de tolerância (10,13,18).

### **1.3 Importância e impacto económico da utilização das plantas medicinais**

A utilização de plantas medicinais remonta à antiguidade e é tida como a base da medicina moderna (39,40). De acordo com a literatura científica, aproximadamente 50.000 espécies de plantas possuem propriedades medicinais (41,42). O isolamento e consequente identificação de constituintes biologicamente ativos provenientes das plantas medicinais têm, ao longo da história, conduzido à descoberta de novas terapêuticas e contribuído para o crescimento do setor farmacêutico (43).

As plantas medicinais e as preparações à base de plantas são utilizadas para o tratamento de doenças do foro neurológico (37,44,45), estando descrito o potencial neuromodulador em simultâneo para vários recetores do SNC para algumas destas plantas medicinais e respetivas preparações bem como para constituintes biologicamente ativos isolados a partir destas (44).

Nas últimas décadas tem-se assistido ao incremento da investigação científica no âmbito da psicofarmacologia das plantas medicinais, tendo os resultados de diferentes estudos verificado a sua atividade psicotrópica demonstrativa da sua potencial importância para o

tratamento da depressão, da ansiedade e dos distúrbios de sono (10). A ansiedade é, no entanto, a patologia mais visada até ao momento (46).

De acordo com Ernst (2006), é estimado que cerca de 43% dos indivíduos com perturbações de ansiedade recorram ou procurem alternativas terapêuticas suplementares (47), incluindo os produtos de saúde à base de plantas, como forma de contornar os vários efeitos adversos da terapêutica convencional (10).

Nos Estados Unidos, de acordo com um relatório de mercado de 2018 (48), a listagem dos suplementos à base de plantas mais vendidos inclui plantas cujo carácter ansiolítico é reconhecido, nomeadamente *Valeriana officinalis* L. em décimo nono lugar da tabela de vendas, *Rhodiola* spp. em vigésimo sétimo lugar e *Hypericum perforatum* L. em trigésimo sexto lugar (48).

Por sua vez, na Europa, em termos de valor económico, *Valeriana officinalis* L., raiz, é uma das cinco plantas medicinais de maior volume de vendas (49,50).

Os produtos de saúde à base de plantas (*herbal medicines*), de acordo com a definição da WHO, englobam tanto as plantas como um todo, como também os materiais à base das mesmas, as preparações à base de plantas e os produtos farmacêuticos acabados que contêm como compostos ativos partes de plantas medicinais, de outros materiais vegetais ou combinações dos mesmos (51). Os fármacos vegetais/plantas medicinais apresentam-se normalmente na forma seca embora, algumas vezes, na forma fresca e são definidos através do nome botânico científico, com base no sistema binominal (52).

De forma a harmonizar o mercado dos produtos à base de plantas com finalidades medicinais e terapêuticas, a Comissão Europeia instituiu a Diretiva 2004/24/CE, de 31 de Março de 2004, que alterou, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE (53,54).

Relativamente ao direito nacional, no Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, encontra-se transposta a norma europeia supracitada. De acordo com este Decreto-Lei, um «medicamento à base de plantas» consiste em qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas (53,55).

No Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, estão definidas as «Substâncias derivadas de plantas», que consistem em quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas,



partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico, definidas através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade, se existir, e o autor (55).

Por sua vez, as «preparações à base de plantas», descritas no Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, são definidas como preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extratos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados (55).

Nos artigos 141º a 147º do Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, encontram-se definidas as condições de registo de utilização tradicional de medicamentos tradicionais à base de plantas. Deste modo, estão sujeitos a este procedimento os medicamentos à base de plantas que, cumulativamente:

- a) Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento.
- b) Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas.
- c) Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória.
- d) Já sejam objeto de longa utilização terapêutica, de acordo com os dados ou pareceres de peritos que comprovem que o medicamento em questão, ou um medicamento equivalente, teve uma utilização terapêutica durante os 30 anos anteriores, incluindo, obrigatoriamente, 15 anos num Estado membro.
- e) Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente.
- f) Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data (55).

As plantas medicinais constituem uma fonte de novos fármacos ansiolíticos. Para a generalidade destas, os mecanismos de ação mais comumente verificados envolvem principalmente o ácido gama-aminobutírico quer através da ligação direta ao recetor ou ao canal iónico ou através da modulação da membrana celular. Além disso, está também descrita

a inibição da GABA transaminase ou da descarboxilase do ácido glutâmico, assim como a interação com uma variedade de monoaminas (efeitos monoaminérgicos) e a modulação do potencial do recetor canabinóide (56,57). Estes efeitos farmacodinâmicos atribuem-se a constituintes químicos que incluem alcalóides, terpenóides como as saponinas, polifenóis e flavonóides (18).

## 2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo contribuir para o conhecimento da utilidade das plantas medicinais no tratamento da ansiedade, dado o aumento da prevalência dos distúrbios que a têm como base.

Para o efeito, pretende-se identificar as plantas medicinais com indicação terapêutica para o tratamento do *stress* mental detentoras de monografia elaborada pela Agência Europeia do Medicamento e dar a conhecer as suas indicações terapêuticas, formas farmacêuticas e posologias aprovadas para uso tradicional e/ou bem estabelecido.

Paralelamente procura-se rever e atualizar a literatura relativa a ensaios clínicos realizados com plantas medicinais utilizadas como ansiolítico, de entre as objeto de monografia pela EMA e as identificadas por pesquisa bibliográfica realizada em bases de dados científicas.

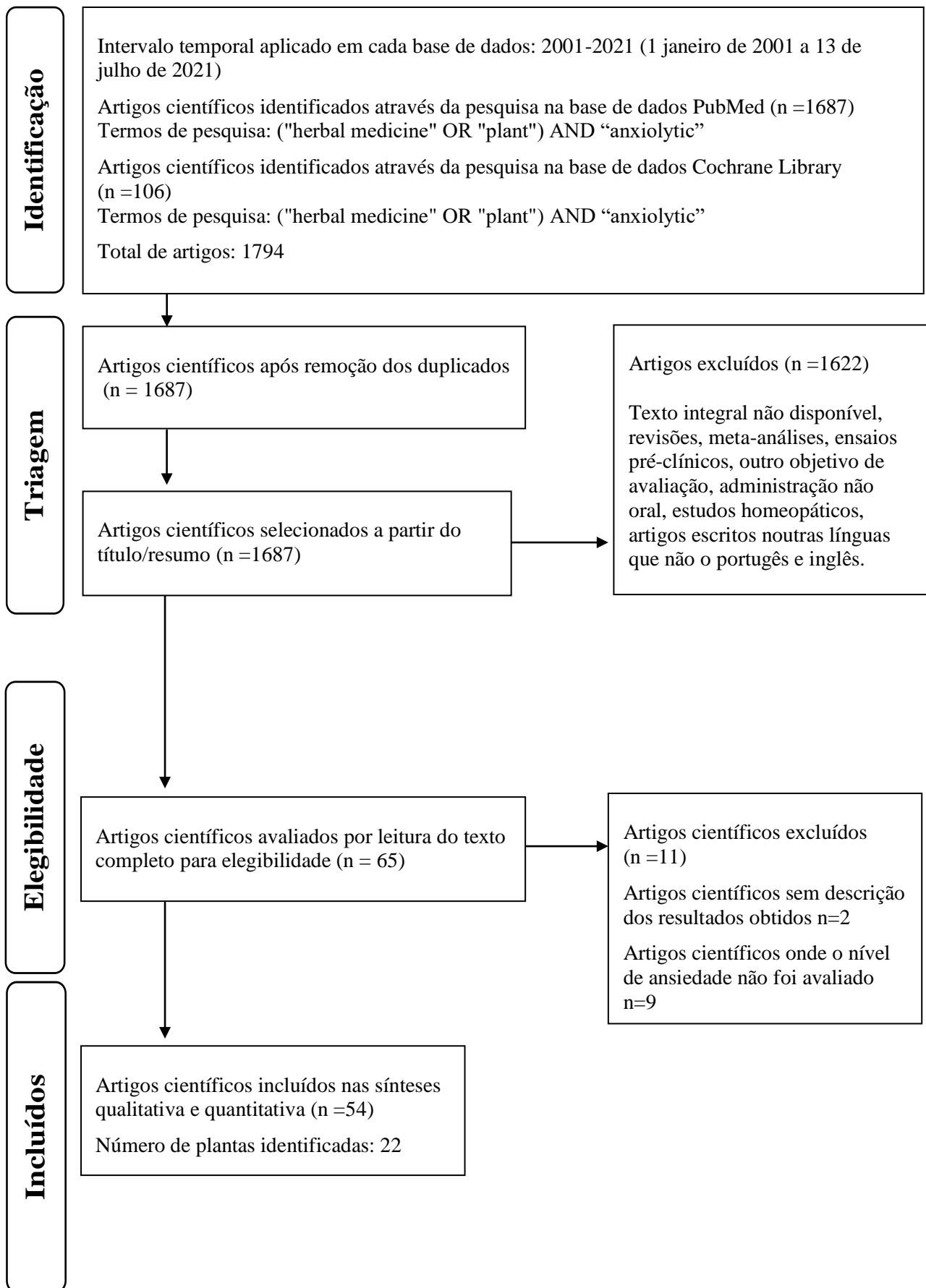
### 3 Metodologia

A metodologia utilizada nesta monografia inclui a pesquisa bibliográfica em bases de dados e textos oficiais.

Em primeiro lugar procedeu-se à pesquisa na página de internet da Agência Europeia do Medicamento para identificação das plantas medicinais objeto de monografia e classificadas na área terapêutica de *stress* mental.

Em seguida, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *Cochrane Library*, com a aplicação de uma restrição temporal de 20 anos e consequente inclusão dos estudos publicados de 2001 a 2021, relativos aos termos de pesquisa "herbal medicine" OR "plant" AND "anxiolytic" OR "clinical trial".

Os resultados obtidos foram tratados de acordo com a metodologia PRISMA (58), descrita na figura 1, de forma a identificar e selecionar os artigos científicos relativos a ensaios clínicos aleatorizados. Excluíram-se os artigos de revisão, meta-análise, resumos de congressos, estudos pré-clínicos incluindo os realizados em animais e estudos com preparações homeopáticas. Foram também excluídos os estudos que avaliaram os distúrbios obsessivo-compulsivos e os de *stress* pós-traumático, que atualmente, segundo a classificação DSM-V (1), deixaram de estar incluídos nos transtornos de ansiedade.



**Figura 1** Processo de seleção dos artigos científicos e respetivos resultados

## 4 Resultados e Discussão

### 4.1 Identificação das plantas medicinais objeto de monografia elaborada pela EMA e classificadas como úteis para o tratamento do *stress* mental

De acordo com a Diretiva 2004/24/CE, de 31 de Março de 2004, com o objetivo de proceder ao registo simplificado e à autorização de medicamentos, foi prevista a elaboração pelo Comité dos produtos medicinais à base de plantas (HMPC), um comité científico da EMA, de monografias comunitárias de plantas medicinais relevantes na Europa, de forma a facilitar o registo e a autorização de medicamentos à base destas (53,54).

A consulta da página de internet da EMA permitiu a identificação de 17 monografias comunitárias de plantas medicinais e/ou preparações à base destas de utilização tradicional e/ou bem estabelecida para o tratamento do *stress* mental, comprovativas da sua utilidade e segurança nesta área terapêutica e conseqüentemente já objeto de monografias de qualidade na Farmacopeia Europeia. Os resultados da pesquisa realizada encontram-se descritos nas tabelas 2 e 3. As plantas medicinais identificadas constam na tabela 2, sendo nesta indicada quer a espécie vegetal correspondente, o seu nome latino, os nomes vernáculos em inglês e português quer o contexto da sua utilização (uso tradicional e/ou uso bem estabelecido).

**Tabela 2 Identificação das monografias de plantas medicinais e preparações de uso tradicional e/ou uso bem estabelecido para o tratamento do *stress* mental**

Espécie botânica	Nome latino do fármaco	Nome comum em português e inglês	Uso tradicional	Uso bem estabelecido
<i>Aloysia citriodora</i> Paláu (sin. <i>Aloysia triphylla</i> (L'Hérit.) Kintze; <i>Verbena triphylla</i> L'Hér.; <i>Lippia citriodora</i> Kunth)	Aloysiae citriodorae folium	Lúcia-lima, folha Lemon verbena leaf	x	
<i>Avena sativa</i> L.	Avenae herba	Aveia, partes aéreas Oat Herb	x	
<i>Crataegus</i> spp.	Crataegi folium cum flore	Pirliteiro, folha e flor Hawthorn leaf and flower	x	

<b>Espécie botânica</b>	<b>Nome latino do fármaco</b>	<b>Nome comum em português e inglês</b>	<b>Uso tradicional</b>	<b>Uso bem estabelecido</b>
<i>Eschscholzia californica</i> Cham.	Eschscholziae herba	Papoila-da Califórnia, partes aéreas California poppy	x	
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hyperici herba	Hipericão St. John's Wort	x	x
<i>Humulus lupulus</i> L.	Lupuli flos	Lúpulo, cone Hop Strobile	x	
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. ( <i>L. officinalis</i> Chaix)	Lavandulae flos	Alfazema, flor Lavender	x	
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. ( <i>L. officinalis</i> Chaix)	Lavandulae aetheroleum	Óleo essencial de alfazema Lavender Oil	x	
<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Leonuri cardiaca herba	Agripalma Motherwort	x	
<i>Melissa officinalis</i> L.	Melissae folium	Melissa, folha Melissa leaf	x	
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passiflorae herba	Passiflora Passion Flower	x	
<i>Rhodiola rosea</i> L.	Rhodiolae roseae rhizoma et radix	Rhodiola, rizoma Arctic root	x	
<i>Humulus lupulus</i> L., flos; <i>Lavandula angustifolia</i> Mill., flos; <i>Melissa officinalis</i> L., folium; <i>Passiflora incarnata</i> L., herba; <i>Valeriana officinalis</i> L., radix.	Combination: Species sedativae	Associações de substâncias vegetais para utilização em tisanas com ação sedativa  Sedative herbal tea combinations	x	
<i>Tilia cordata</i> Miller, <i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>Tilia x vulgaris</i> Heyne ou misturas destas espécies	Tiliae flos	Tília, flor Lime flower	x	

Espécie botânica	Nome latino do fármaco	Nome comum em português e inglês	Uso tradicional	Uso bem estabelecido
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerianae aetheroleum	Óleo essencial de valeriana Valerian essential oil	x	
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerianae radix	Valeriana, raiz Valerian Root	x	x
Combinação: <i>Valeriana officinalis</i> L. e <i>Humulus lupulus</i> L.	Combination: Valerianae radix et Lupuli flos	Valeriana, raiz/ Lúpulo, cone Valerian Root and Hop Strobile	x	x

Elaborado a partir das monografias disponíveis na página da EMA a 08/06/2021 (59) e com informação complementar da FPIX (52).

Após identificação das plantas medicinais e respectivas preparações, na tabela 3 estão contidas as indicações terapêuticas no contexto da sua utilização, assim como as posologias para as indicações correspondentes.

**Tabela 3 Indicações terapêuticas, formas farmacêuticas e posologias das plantas medicinais ou preparações de uso tradicional e/ou uso bem estabelecido para o tratamento do *stress* mental**

Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
Aloysiae citriodoraefolium Lúcia-lima, folha	1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono. 2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para tratamento sintomático de queixas ligeiras do aparelho digestivo incluindo inchaço e flatulência. Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.		Substância à base de plantas, triturada, como chá medicinal para utilização oral.	Chá medicinal para alívio dos sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental: 1-2 g da substância derivada de plantas, triturada, em 200 ml de água em ebulição (infusão) até 5 vezes por dia ou 5 g da mesma substância em 100 ml de água em ebulição até 3 vezes por dia.



Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
<p>Avenae herba</p> <p>Aveia, partes aéreas</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Preparação à base de plantas para formulação sólida ou líquida ou como chá medicinal para utilização oral.</p>	<p>- 3 g da substância derivada de plantas triturada, para preparação de uma infusão, em dose única.</p> <p>- Extratos líquidos com etanol ou água, até 5 ml e até 3 vezes por dia.</p> <p>- Outras preparações correspondentes à dose diária de 3g da planta seca.</p> <p>- Sumo a partir da planta: 10 ml, 3 a 4 vezes ao dia.</p>
<p>Crataegi folium cum flore</p> <p>Pirliteiro, folha e flor</p>	<p>1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de distúrbios cardíacos associados a situações temporárias de origem nervosa.</p> <p>2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas, triturada, como chá medicinal para uso oral.</p> <p>Preparação à base de plantas para formulação sólida ou líquida para uso oral.</p>	<p>- Substância derivada de plantas em pó; dose única: 190-350 mg; dose diária: 570-1750 mg.</p> <p>- Extrato seco (4-5:1), aquoso; dose única: 250 mg; dose diária: 750-1000 mg, em formulações sólidas ou líquidas para uso oral.</p>
<p>Eschscholziae herba</p> <p>Papoila-da-Califórnia, partes aéreas</p>	<p>1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental.</p> <p>2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas, em pó, para formulações sólidas de utilização oral.</p>	<p>Substância derivada de plantas em pó:</p> <p>Dose única - 480 a 600 mg</p> <p>Dose diária - 960 a 1500 mg</p>

Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
<p>Hyperici herba Hipericão</p>	<p>1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio da exaustão mental temporária. 2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o tratamento sintomático de pequenas inflamações da pele e como auxiliar na cicatrização de feridas ligeiras. 3. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o alívio sintomático do desconforto gastrointestinal ligeiro. 4. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o tratamento de suporte da inquietação nervosa associada a dificuldades em adormecer.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>	<p>1. Medicamento à base de plantas indicado para o tratamento de episódios depressivos ligeiros a moderados. 2. Medicamento à base de plantas indicado para o tratamento a curto prazo de sintomatologia referente a transtornos depressivos ligeiros.</p>	<p>Uso tradicional: substância à base de plantas triturada como chá medicinal para uso oral; preparações à base de plantas para formulações sólidas e líquidas para uso oral; preparações à base de plantas para formulações líquidas ou semissólidas para uso cutâneo.</p> <p>Uso bem estabelecido: preparação à base de plantas para formulações sólidas para uso oral.</p>	<p>Uso tradicional: Chá medicinal – 2 a 3g da substância à base de plantas triturada, em 150 ml de água em ebulição (infusão), 2 vezes por dia.</p>
<p>Lavandulae flos Alfazema, flor</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e exaustão e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas ou substância derivada de plantas triturada, como chá medicinal para uso oral.</p> <p>Preparação à base de plantas para formulação líquida para uso oral.</p>	<p>- Chá medicinal: 1-2 g da substância derivada de plantas ou da substância derivada de plantas triturada em 150 ml de água em ebulição (infusão), 3 vezes por dia. - Tintura: 2-4 ml, 3 vezes ao dia.</p>

Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
Lavandulae aetheroleum Óleo essencial de alfazema	Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e exaustão e para auxiliar do sono.  Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.		Preparação à base de plantas para formulação líquida para uso oral e como aditivo em banhos.  Óleo obtido por destilação de arrastamento de vapor das sumidades floridas.	- Administração oral: dose diária de 20 a 80mg.  - Utilização como aditivo em banhos: 1 a 3g por banho, uma vez por dia.
Leonuri cardiacae herba Agridalma	1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio dos sintomas associados a tensão nervosa.  2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado no alívio de sintomas associados a problemas cardíacos de origem nervosa, como palpitações.  Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.		Tinturas e extrato líquido em formulações líquidas para uso oral.  Substância derivada de plantas em pó para uso oral.  Substância derivada de plantas triturada para utilização como chá medicinal para uso oral.	- Substância derivada de plantas triturada para preparação de chá medicinal: - dose única de 1,5 a 4,5 g; - dose diária de 3 a 10 g. - Substância derivada de plantas em pó: dose única de 150 mg, 1-3 vezes por dia. - Tintura 1:5, com etanol a 70% (v/v): dose única 0.5-1.0 g, 3-4 vezes por dia. - Tintura 1:5, com etanol a 45% (v/v): dose única 2-6 ml, 3 vezes por dia. - Extrato líquido (1:1) com etanol a 25% (v/v), dose única 2 a 4 ml, 3 vezes por dia.
Lupuli flos Lúpulo, cone	Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.  Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.		Substância derivada de plantas triturada, para utilização como chá medicinal. Preparações à base de plantas para formulações sólidas ou líquidas para uso oral.	- Chá medicinal: 500 mg da substância derivada de plantas triturada em 150-200 ml de água em ebulição (infusão), até 4 vezes ao dia. - Substância derivada de plantas em pó: 400 mg duas vezes por dia (adultos). - Extratos líquidos, tintura ou extrato seco.

Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
<p>Melissae folium</p> <p>Melissa, folha</p>	<p>1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o tratamento sintomático de queixas gastrointestinais ligeiras, incluindo inchaço e flatulência.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas, triturada, para utilização como chá medicinal para uso oral.</p> <p>Preparações à base de plantas para formulações sólidas ou líquidas para uso oral.</p>	<p>- Chá medicinal: 1,5-4,5 g da substância derivada de plantas triturada, em 150 ml de água em ebulição (infusão), 1 a 3 vezes por dia.</p> <p>- Substância derivada de plantas em pó: 0,19 a 0,55 g, 2 a 3 vezes ao dia.</p> <p>- Extrato líquido: 2 a 4 ml, 1 a 3 vezes ao dia.</p> <p>- Tintura: 2 a 6 ml, 1 a 3 vezes ao dia.</p> <p>- Extratos secos de água ou etanol (45-53% v/v), em doses correspondentes às posologias para o extrato líquido e tintura.</p>
<p>Passiflorae herba</p> <p>Passiflora</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas, triturada, para utilização como chá medicinal para uso oral.</p> <p>Preparações à base de plantas para formulações sólidas ou líquidas para uso oral.</p>	<p>Preparações à base de plantas:</p> <p>- Chá medicinal: 1-2 g da substância derivada de plantas triturada, em 150 ml de água em ebulição (infusão), 1 a 4 vezes ao dia.</p> <p>- Substância derivada de plantas, em pó: 0.5-2g, 1 a 4 vezes por dia.</p> <p>- Vários tipos de extratos líquidos.</p>
<p>Rhodiolae roseae rhizoma et radix</p> <p>Rhodiola, rizoma</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o alívio temporário dos sintomas de <i>stress</i>, tais como fadiga e sensação de fraqueza.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Preparações à base de plantas para formulações sólidas para uso oral.</p>	<p>Extrato seco (DER 1.5-5:1), etanol 67-70% (v/v)</p> <p>Dose única 144-200 mg.</p> <p>Dose diária 144-400 mg.</p>

Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
<p>Combination: Species sedativae</p> <p><i>Humulus lupulus</i> L., flos; <i>Lavandula angustifolia</i> Mill., flos; <i>Melissa officinalis</i> L., folium; <i>Passiflora incarnata</i> L., herba; <i>Valeriana officinalis</i> L., radix.</p> <p>Associações de substâncias vegetais para utilização em tisanas com ação sedativa</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas, triturada, para utilização como chá medicinal para uso oral.</p>	<p>Combinações das seguintes substâncias derivadas de plantas: <i>Humulus lupulus</i> L., flos; <i>Lavandula angustifolia</i> Mill., flos; <i>Melissa officinalis</i> L., folium; <i>Passiflora incarnata</i> L., herba; <i>Valeriana officinalis</i> L., radix.</p> <p>Utilização como chá medicinal: 1,5 a 4 g da combinação das substâncias derivadas de plantas em 150 ml de água em ebulição (infusão), 3 a 4 vezes por dia (última dose antes de dormir).</p>
<p>Tiliae flos</p> <p>Tília, flor</p>	<p>1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o alívio dos sintomas da constipação comum.</p> <p>2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Substância derivada de plantas, triturada, para utilização como chá medicinal para uso oral.</p> <p>Preparações à base de plantas para formulações líquidas para uso oral.</p>	<p>-Substância derivada de plantas triturada: chá medicinal - 1,5 g em 150 ml de água em ebulição (infusão), 2 a 4 vezes ao dia. Dose diária de 3 a 6 g.</p> <p>-Extrato líquido: dose única 2ml, 1 a 2 vezes por dia. Dose diária 2 a 4ml.</p> <p>-Tintura: dose única 1 ml, 1 a 2 vezes por dia. Dose diária 1 a 2ml.</p>
<p>Valerianae aetheroleum</p> <p>Óleo essencial de valeriana</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>		<p>Preparação à base de plantas para formulação líquida para uso oral e como aditivo em banhos.</p>	<p>-Utilização oral: dose única de 15 mg, até 3 vezes por dia.</p> <p>- Utilização como aditivo em banhos: dose única de 240 a 400 mg para um banho, até 3 a 4 vezes por semana.</p>

Nome latino do fármaco e nome comum em português	Indicações de uso tradicional	Indicações de uso bem estabelecido	Forma farmacêutica	Posologias para a indicação estudada
<p>Valerianae radix</p> <p>Valeriana, raiz</p>	<p>Medicamento tradicional à base de plantas indicado para o alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental e como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>	<p>Medicamento à base de plantas indicado para o alívio da tensão nervosa ligeira e perturbações do sono.</p>	<p>Uso tradicional: substância à base de plantas triturada como chá medicinal para uso oral; preparações à base de plantas para formulações sólidas ou líquidas para uso oral; substância à base de plantas triturada para uso como aditivo em banhos.</p> <p>Uso bem estabelecido: preparações à base de plantas para formulações sólidas para uso oral.</p>	<p>Uso tradicional: substância à base de plantas triturada; substância à base de plantas em pó; sumo proveniente de raiz fresca (1: 0,60-0,85); diversos tipos de extratos secos, extratos líquidos e tinturas.</p> <p>Uso bem estabelecido: Extrato seco (DER 3-7,4:1) com etanol 40-70% (v/v)</p>
<p>Combination: Valerianae radix et Lupuli flos</p> <p>Valeriana, raiz e Lúpulo, cone</p>	<p>1. Medicamento tradicional à base de plantas indicado para alívio de sintomas ligeiros de <i>stress</i> mental.</p> <p>2. Medicamento tradicional à base de plantas indicado como auxiliar do sono.</p> <p>Uso baseado exclusivamente na utilização de longa data.</p>	<p>Medicamento à base de plantas indicado para o alívio de distúrbios do sono.</p>	<p>Preparação à base de plantas para formulações sólidas ou líquidas para uso oral.</p>	<p>Combinações fixas de extratos secos (preparados com etanol/água, metanol/água ou água) ou extratos líquidos (preparados com etanol) de valeriana, raiz e lúpulo, cone.</p>

Elaborado a partir das monografias disponíveis na página da EMA a 08/06/2021 (59).

## **4.2 Identificação das plantas medicinais objeto de estudos clínicos visando a confirmação do seu efeito terapêutico no tratamento da ansiedade**

Após pesquisa bibliográfica nas bases de dados especificadas no capítulo 3 (Metodologia) e seleção dos artigos científicos com base na metodologia PRISMA, usando as palavras-chave e os critérios de seleção e exclusão constantes da figura 1, foram selecionados, de entre um universo de 1794 artigos, 54 estudos científicos e identificados nestes 22 plantas medicinais alvo de ensaios clínicos aleatorizados (Tabela 4).

**Tabela 4 Ensaio clínico usando plantas medicinais como ansiolítico**

Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos	Referência Bibliográfica Ano de publicação	Tipo de amostra	População alvo	Parâmetros	Resultados	Monografia elaborada pela EMA
<i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke, folha (-) 1 ensaio	(60)  2019	Pó de folhas secas após extração com etanol:água (80:20, v/v)	Adultos com sintomatologia de ansiedade ligeira a moderada.	Atividade ansiolítica do material vegetal encapsulado comparativamente a placebo.	Eficácia na redução das escalas de ansiedade após dose de 300 mg, duas vezes por dia, durante 8 semanas.	Não
<i>Scutellaria lateriflora</i> L., parte aérea (-) 1 ensaio	(61)  2014	Parte aérea inteira e liofilizada	Adultos saudáveis, com sintomas de <i>stress</i> persistente e ansiedade, alterações de humor, irritabilidade e dificuldades no sono.	Efeitos do material vegetal encapsulado sobre o humor comparativamente a placebo.	Eficácia na melhoria do humor global e demonstração de segurança após dose de 350 mg, três vezes por dia, durante 2 semanas.	Não
<i>Withania somnifera</i> (L.) Duna, folha e raiz (-) 2 ensaios	(62)  2020	Extrato N.D.	Adultos com diagnóstico confirmado de GAD, de acordo com a classificação DSM-IV e em tratamento com SSRIs.	Eficácia de um extrato em doentes diagnosticados com GAD comparativamente a placebo.	Demonstração de segurança e eficácia na redução das escalas de ansiedade após dose diária de 1g de extrato durante 6 semanas.	Não
	(63)  2019	Extrato padronizado N.D.	Adultos saudáveis com sintomatologia de ansiedade ligeira a moderada.	Eficácia de um extrato do material vegetal no <i>stress</i> e ansiedade comparativamente a placebo.	Eficácia na redução das escalas de ansiedade após dose diária de 240 mg durante 60 dias.	



<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt., raiz Erva-de-São-Cristóvão 1 ensaio	(64)  2009	Extrato padronizado N.D.	Mulheres pós- menopáusicas	Eficácia de um extrato no tratamento das perturbações de ansiedade decorrentes da menopausa, comparativamente a placebo.	Ausência de eficácia comparativamente a placebo após dose diária de 64 mg durante duas semanas e aumento gradual para 128 mg diários.	Não
<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst., parte aérea (-) 2 ensaios	(65)  2014	Extrato etanólico a 50% (v/v)	Adultos saudáveis.	Potencial ansiolítico, antidepressivo, sedativo e adaptogénico de duas doses de um extrato durante a realização de tarefas múltipla, comparativamente a placebo.	Demonstração de efeitos positivos sobre o humor e diminuição dos níveis de cortisona e redução do <i>stress</i> após dose de 320 mg e 640 mg.	Não
	(66)  2013	Extrato N.D.	Adultos saudáveis residentes na Índia e com escolaridade básica.	Efeito crónico de um extrato na aprendizagem, memória, no processamento de informações e na ansiedade, comparativamente a placebo.	Ausência de eficácia na melhoria dos parâmetros cognitivos, com tendência de redução das escalas de ansiedade, após dose diária de 450 mg durante 12 semanas.	
<i>Cannabis sativa</i> L., parte aérea Cannabis, cânhamo 1 ensaio	(67)  2011	Pó da planta seco	Indivíduos com distúrbio de ansiedade social sem qualquer tratamento anterior.	Potencial do canabidiol na redução da ansiedade em público em doentes com fobia social, comparativamente a placebo.	Eficácia significativa na redução da ansiedade após uma hora e meia da toma de 600 mg.	Não

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Matricaria recutita</i> L., parte aérea florida Camomila 4 ensaios	(68)  2020	Extrato hidroetanólico a 70% (v/v)	Adultos com diagnóstico primário de GAD, de acordo com os critérios DSM- IV, com ou sem depressão como comorbilidade.	Efeito ansiolítico e antidepressivo do extrato em indivíduos diagnosticados com GAD, com ou sem depressão concomitante, comparativamente a placebo.	Efeito ansiolítico semelhante ao longo do tempo em ambos os grupos (dose diária de 1500 mg, 8 semanas).	Não possui monografia com indicação na categoria de <i>stress</i> mental
	(69)  2016	Extrato seco N.D.	Adultos diagnosticados com GAD moderada a grave, de acordo com a classificação DSM-IV.	Eficácia de um extrato na redução da sintomatologia associada à GAD, bem como da sua tolerabilidade comparativamente a placebo.	Redução das escalas de ansiedade e demonstração de tolerabilidade (dose diária de 1500 mg, 8 semanas).	
	(70)  2016	Extrato hidroetanólico a 70% (v/v)	Adultos em unidades de cuidados de saúde primários em ambulatório, com diagnóstico de GAD moderada a grave segundo os critérios DSM-IV.	Efeito a longo prazo do extrato de camomila para prevenção da recidiva de sintomatologia de GAD comparativamente a placebo.	Redução significativa da sintomatologia e demonstração de segurança (dose diária de 1500 mg, 12 semanas).	
	(71)  2009	Extrato padronizado N.D.	Adultos com GAD ligeira a moderada, de acordo com a classificação DSM- IV.	Atividade ansiolítica e tolerabilidade de um extrato de camomila comparativamente a placebo.	Redução das escalas de ansiedade e demonstração de tolerabilidade (dose inicial de 220 mg, 8 semanas).	

Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos	Referência Bibliográfica Ano de publicação	Tipo de amostra	População alvo	Parâmetros	Resultados	Monografia elaborada pela EMA
<i>Echinacea angustifolia</i> (DC.) Hell., raiz Equinácia 2 ensaios	(72)  2020	Extrato padronizado N.D.	Adultos com sintomatologia de ansiedade elevada, nomeadamente com uma pontuação acima de 45 pontos na escala STAI.	Efeitos benéficos de um extrato vegetal sobre a ansiedade, comparativamente a placebo.	Demonstração de eficácia a nível da sintomatologia da ansiedade (tratamento de 40 mg, durante 7 dias).	Não
	(73)  2013	Extrato N.D.	Adultos saudáveis com uma pontuação acima de 46 pontos na escala STAI.	Toxicidade, efeitos colaterais psicotrópicos e potencial ansiolítico de um extrato.	Demonstração de eficácia na redução das escalas de ansiedade (tratamento de 40 mg, durante 7 dias).	
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth., parte aérea (-) 2 ensaios	(74)  2021	<i>E.mulungu</i> Extrato Matusa®  <i>P. incarnata</i> Extrato N.D.	Adultos saudáveis submetidos a extração dental bilateral.	Eficácia de um extrato de <i>P. incarnata</i> (500 mg) no controlo da ansiedade comparativamente com um extrato de <i>E. mulungu</i> e o fármaco midazolam (15 mg).	Eficácia do extrato de passiflora e efeito semelhante ao fármaco midazolam. Ausência de eficácia do extrato de <i>E. mulungu</i> (dose de 500 mg).	Não
	(75)  2014	Extrato Matusa®	Adultos saudáveis submetidos a extração dental bilateral.	Eficácia de um extrato no controlo da ansiedade comparativamente a placebo.	Eficácia e presença de efeito ansiolítico sem alterações dos parâmetros fisiológicos (dose de 500 mg).	

Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos	Referência Bibliográfica Ano de publicação	Tipo de amostra	População alvo	Parâmetros	Resultados	Monografia elaborada pela EMA
<i>Galphimia glauca</i> Cav, parte aérea (-) 3 ensaios	(76)  2019	Extrato seco padronizado contendo 0,375mg do composto ativo ( <i>galphimine-B</i> )	Adultos diagnosticados com GAD moderado a grave de acordo com a Escala de Ansiedade de Hamilton.	Eficácia terapêutica e tolerabilidade de um extrato padronizado comparativamente ao fármaco alprazolam.	Eficácia terapêutica comparativa ao alprazolam e boa tolerabilidade, através de dose diária de 0,375 mg durante 12 semanas.	Não
	(77)  2012	Extrato seco padronizado contendo 0,175mg do composto ativo ( <i>galphimine-B</i> )	Adultos diagnosticados com GAD, com pelo menos vinte pontos na Escala de Ansiedade de Hamilton.	Eficácia terapêutica ansiolítica, tolerabilidade e segurança de um extrato comparativamente ao lorazepam.	Eficácia ansiolítica maior comparativamente ao lorazepam, com boa tolerabilidade e segurança, com a dose de 0,175mg durante 15 semanas.	
	(77)  2007	Extrato aquoso padronizado para 0,348mg do composto ativo ( <i>galphimine-B</i> )	Adultos diagnosticados com GAD, segundo os critérios DSM-IV e com ausência de tratamento.	Eficácia terapêutica, segurança e tolerabilidade de um extrato aquoso de <i>G. glauca</i> comparativamente ao lorazepam.	Eficácia ansiolítica semelhante à apresentada pelo lorazepam, com demonstração de segurança e boa tolerabilidade, na dose de 0,348 mg, duas vezes por dia, durante 4 semanas	
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, folha Chá verde 1 ensaio	(78)  2018	Preparação sob a forma de chá medicinal, em pó	Jovens estudantes saudáveis.	Redução do <i>stress</i> de um chá verde comparativamente a placebo.	Eficácia na redução dos níveis de ansiedade, através do consumo de 3g por dia.	Não

Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos	Referência Bibliográfica Ano de publicação	Tipo de amostra	População alvo	Parâmetros	Resultados	Monografia elaborada pela EMA
<i>Gynostemma pentaphyllum</i> Makin, folha. (-) 1 ensaio	(79)  2019	Extrato hidroetanólico de folhas a 80% (v/v)	Indivíduos coreanos adultos, saudáveis com sintomatologia de <i>stress</i> crónico e ansiedade, com uma pontuação de 40 a 60 na escala STAI.	Eficácia e segurança de um extrato nos níveis de ansiedade comparativamente a placebo.	Eficácia na redução dos níveis de ansiedade e demonstração de segurança, com a dose de 200 mg, duas vezes por dia, durante 8 semanas.	Não
<i>Piper methysticum</i> G. Forster, raiz Kava-kava 9 ensaios	(80)  2020	Extrato aquoso de kava-kava, raiz, seca	Eficácia e segurança de um extrato no tratamento da GAD, estudo a longo prazo.	Adultos ansiosos diagnosticados com GAD e não medicados comparativamente a placebo.	Extrato não relevou eficácia no tratamento da sintomatologia de GAD, com 240 mg de kavalactonas diárias, durante 16 semanas.	Não
	(81)  2018	Extrato etanólico de kava-kava, raiz	Eficácia de um extrato etanólico no tratamento da ansiedade.	Adultos com mais de 40 anos com ansiedade nervosa, tensão e inquietação (paralelismo com fobias específicas, de acordo com o critério F40.2 da ICD-10), num ensaio controlado por dose.	Preparações de kava-kava, raiz, demonstraram um efeito ansiolítico dependente da dose (20 mg de kavalactonas diárias comparativamente a 200 mg durante 4 semanas).	

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Piper methysticum</i> G. Forster, raiz Kava-kava 9 ensaios	(82)  2015	Extrato aquoso de kava-kava	Adultos ansiosos diagnosticados com GAD e não medicados.	Eficácia em indivíduos diagnosticados com GAD num estudo a longo prazo comparativamente a placebo.	Protocolo de 8 semanas com tratamento diário de 240 mg de kavalactonas carece de mais ensaios para avaliação da segurança e eficácia.	Não
	(57)  2013	Extrato aquoso de kava-kava	Adultos com diagnóstico de GAD segundo os critérios de classificação DSM-IV.	Eficácia de um extrato no tratamento da GAD, comparativamente a placebo.	Eficácia e tolerabilidade no tratamento de 6 semanas com a dose diária de 120 mg ou 240 mg de kavalactonas.	
	(83)  2012	Extrato aquoso seco de kava-kava	Adultos com sintomatologia de ansiedade ligeira a moderada.	Efeitos neurocognitivos agudos, ansiolíticos e timoléticos de um extrato comparativamente ao fármaco oxazepam (30 mg) e placebo.	Ausência de eficácia na redução da ansiedade por parte de um extrato padronizado para 180 mg de kavalactonas.	
	(84)  2009	Extrato aquoso de kava-kava	Adultos que desenvolveram sintomatologia de preocupação ou ansiedade persistentes, apresentando uma pontuação mínima de 10 segundo o <i>Beck Anxiety Inventory</i> .	Eficácia ansiolítica e antidepressiva, toxicidade e segurança de um extrato aquoso, comparativamente a placebo.	Eficácia ansiolítica e antidepressiva significativa e ausência problemas de segurança na dose diária de 250 mg de kavalactonas, durante 3 semanas.	

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Piper methysticum</i> G. Forster, raiz Kava-kava 9 ensaios	(85)  2004	Extrato WS 1490 (Laitan ®) (85)	Adultos com ansiedade não-psicótica.	Eficácia de um extrato em indivíduos com ansiedade não- psicótica, comparativamente a placebo.	Eficácia, segurança e tolerabilidade na dose diária de 150 mg deste extrato, durante 4 semanas.	Não
	(86)  2003	Extrato WS 1490 (Laitan ®)	Adultos diagnosticados com ansiedade neurótica, de acordo com os critérios de classificação DSM-III.	Eficácia e tolerabilidade de um extrato em doentes com ansiedade neurótica, comparativamente a placebo.	Eficácia diminuta em relação a placebo e tolerabilidade na dose diária de 150 mg deste extrato, durante 4 semanas.	
	(87)  2003	Extrato de kava- kava LI 150	Adultos em ambulatório diagnosticados com GAD de acordo com os critérios de classificação ICD-10.	Eficácia e segurança de um extrato em comparação com os tratamentos farmacológicos de referência (10 mg buspirona e 100 mg opipramol).	Eficácia e tolerabilidade equiparável aos medicamentos de referência no tratamento agudo com 400 mg do extrato durante 8 semanas.	
Lavandulae aetheroleum Óleo essencial de alfazema 6 ensaios	(88)  2019	Silexan® (óleo essencial patenteado produzido a partir das flores de <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.)	Adultos diagnosticados com perturbação de ansiedade não específica, segundo a classificação ICD-10 (F41.9).	Eficácia na indução do sono e efeito ansiolítico de um óleo essencial (Silexan®) comparativamente a placebo.	Efeito secundário na indução do sono, mediado pela sua ação ansiolítica, num tratamento de 10 semanas com 80 mg por dia.	Sim

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
Lavandulae aetheroleum Óleo essencial de alfazema 6 ensaios	(89)  2016	Silexan®	Adultos diagnosticados com distúrbio misto ansioso-depressivo, de acordo com os critérios de classificação ICD-10.	Eficácia, segurança e tolerabilidade comparativamente a placebo.	Demonstração de segurança, eficácia e melhoria dos resultados clínicos num tratamento de 70 dias com 80 mg por dia.	Sim
	(90)  2015	Silexan®	Adultos com inquietação relacionada com a ansiedade e distúrbios do sono.	Eficácia na diminuição dos níveis de ansiedade e na melhoria do sono comparativamente a placebo.	Eficácia ansiolítica no tratamento de 10 semanas com 80 mg por dia.	
	(91)  2014	Silexan®	Adultos com diagnóstico de GAD de acordo com os critérios de classificação DSM-V.	Eficácia ansiolítica no tratamento da GAD comparativamente com placebo e o fármaco paroxetina (20 mg).	Eficácia ansiolítica no tratamento de 10 semanas com 160 mg ou 80 mg do óleo essencial e incidência de efeitos adversos comparável ao placebo.	
	(92)  2010	Silexan®	Adultos com diagnóstico primário de GAD, segundo os critérios de classificação DSM-IV.	Eficácia no tratamento da GAD comparativamente com o fármaco lorazepam (0,5 mg).	Eficácia equiparável ao lorazepam e demonstração da segurança no tratamento de 6 semanas com 80 mg do óleo essencial.	



<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
Lavandulae aetheroleum Óleo essencial de alfazema 6 ensaios	(93)  2010	Silexan®	Adultos diagnosticados com perturbações de ansiedade de acordo com os critérios de classificação DSM-IV ou ICD-10.	Eficácia ansiolítica comparativamente a placebo.	Eficácia, segurança e efeito ansiolítico também nas perturbações de sono, no tratamento de 10 semanas com 80 mg do óleo essencial.	Sim
<i>Melissa officinalis</i> L, folha Melissa 2 ensaios	(94)  2018	Pó parte aérea seca	Adultos entre os 40 e os 75 anos com angina de peito estável crónica.	Eficácia na depressão, ansiedade, <i>stress</i> e nos distúrbios de sono, comparativamente a placebo.	Eficácia na diminuição da depressão, ansiedade, <i>stress</i> e distúrbios do sono, com o tratamento de 3g diários durante 8 semanas.	Sim
	(95)  2014	Extrato aquoso	Jovens adultos saudáveis.	Efeitos cognitivos comparativamente a placebo.	Eficácia no humor e desempenho cognitivo, com o tratamento de 1,8g do extrato no dia do ensaio.	
<i>Nepeta menthoides</i> Boiss. & Buhse, parte aérea (-) 1 ensaio	(96)  2017	Extrato aquoso liofilizado	Adultos com diagnóstico de depressão major ligeira a moderada (de acordo com o <i>Beck Depression Inventory Second edition</i> ).	Eficácia e segurança na redução dos níveis de ansiedade comparativamente à sertralina (50 mg).	Eficácia no controlo e recorrência da ansiedade, com o tratamento de 400 mg durante 4 semanas.	Não

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Passiflora incarnata</i> L., parte aérea Passiflora, flor-da-paixão 7 ensaios	(74)  2021	<i>E.mulungu</i> Extrato Matusa®  <i>P. incarnata</i> Extrato N.D.	Adultos saudáveis submetidos a extração dental bilateral.	Eficácia de um extrato de <i>P. incarnata</i> no controlo da ansiedade 60 minutos antes da cirurgia comparativamente com um extrato de <i>E. mulungu</i> (500 mg) e o fármaco midazolam (15 mg).	Eficácia do extrato de passiflora (500 mg) e efeito semelhante ao fármaco midazolam. Ausência de eficácia do extrato de <i>E. mulungu</i> .	Sim
	(97)  2017	Extrato N.D.	Adultos saudáveis submetidos a extração dental bilateral.	Eficácia de um extrato no controlo da ansiedade 30 minutos antes da cirurgia usando o midazolam (15 mg) como controlo positivo.	Eficácia e segurança de um extrato de passiflora (260 mg) e efeito ansiolítico semelhante ao midazolam.	
	(98)  2012	Extrato aquoso	Adultos submetidos a anestesia espinal.	Eficácia de um extrato no controlo da ansiedade pré-operatória, 30 minutos antes da cirurgia, na sedação e nas funções psicomotoras comparativamente a placebo.	Eficácia de um extrato aquoso (700 mg/5 ml) na supressão da ansiedade antes da anestesia sem alteração dos testes psicomotores.	

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Passiflora incarnata</i> L., parte aérea Passiflora, flor-da-paixão 7 ensaios	(99)  2011	Chá medicinal (2 g de folhas, caules, sementes e flores secas)	Adultos saudáveis com flutuações ligeiras na qualidade do sono.	Efeitos do chá medicinal na qualidade do sono, comparativamente a placebo.	Efeitos benéficos e melhoria na qualidade do sono, após tratamento de 7 dias.	Sim
	(100)  2008	Comprimidos Passipy™ IranDarouk	Adultos submetidos a uma herniorrafia inguinal.	Eficácia na redução da ansiedade pré- operatória em ambulatório comparativamente a placebo.	Eficácia na redução da ansiedade sem induzir sedação, após tratamento de 500 mg, 90 minutos antes da cirurgia.	
	(101)  2001	Gotas Passipay™, IranDarouk	Adultos com diagnóstico de GAD, de acordo com os critérios de classificação DSM- IV.	Eficácia no tratamento da GAD comparativamente ao fármaco oxazepam (30 mg).	Eficácia no tratamento da GAD, com baixo comprometimento do desempenho e vantagem comparativamente ao oxazepam num tratamento de 4 semanas, com 45 gotas.	
	(102)  2001	Extrato N.D.	Adultos do sexo masculino com dependência em opióceos, de acordo com os critérios DSM- IV.	Efeito como adjuvante da clonidina no tratamento da desintoxicação por opióceos comparativamente a placebo.	Eficácia do extrato de passiflora como adjuvante no tratamento da abstinência, num tratamento de 14 dias com 60 gotas do extrato.	

Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos	Referência Bibliográfica Ano de publicação	Tipo de amostra	População alvo	Parâmetros	Resultados	Monografia elaborada pela EMA
<i>Trifolium pratense</i> L., parte aérea florida Trevo-roxo 1 ensaio	(103)  2010	Extrato de trevo-roxo (MF11RCE) padronizado para 40 mg de isoflavonas	Mulheres pós-menopáusicas com mais de 40 anos.	Eficácia das isoflavonas na redução da ansiedade e dos sintomas depressivos, comparativamente a placebo.	Eficácia na redução da ansiedade e dos sintomas depressivos, num tratamento de 90 dias com 80 mg de isoflavonas provenientes do extrato de trevo-roxo.	Não
<i>Rhodiola Rosea</i> L., rizoma Rhodiola 2 ensaios	(104)  2015	Extrato Vitano®	Adultos saudáveis com sintomatologia de ansiedade ligeira e <i>stress</i> .	Eficácia na ansiedade e <i>stress</i> e influência na cognição e noutros sintomas de humor, comparativamente a condição de controlo (sem tratamento).	Perfil de segurança e tolerabilidade favorável e ausência de diferenças significativas no desempenho cognitivo entre os grupos, num tratamento de 14 dias com 400 mg do extrato.	Sim
	(105)  2009	Extrato SHR-5	Adultos residentes na Suécia com sintomatologia de <i>stress</i> associado à fadiga.	Eficácia no <i>stress</i> associado à fadiga, comparativamente a placebo.	Efeito antifadiga, aumento do desempenho mental e da capacidade de concentração, num tratamento de 28 dias com 576 mg do extrato.	

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Crocus sativus</i> L., parte aérea florida Açafrão-verdadeiro 3 ensaios	(106)  2018	Extrato padronizado affron®	Jovens de 12 a 16 anos, com sintomas depressivos ou de ansiedade ligeira a moderada.	Efeito antidepressivo e ansiolítico do extrato, comparativamente a placebo.	Tolerabilidade, efeito antidepressivo e ansiolítico, num tratamento de 8 semanas com 14 mg do extrato.	Não
	(107)  2017	Extrato SaffroMood; IMPIRAN Co.	Adultos diagnosticados com distúrbio misto ansioso-depressivo.	Eficácia no tratamento do distúrbio misto ansioso-depressivo, comparativamente ao fármaco citalopram (40 mg).	Eficácia e tolerabilidade, num tratamento de 6 semanas com 30 mg do extrato, sem diferenças significativas relativamente ao citalopram.	
	(108)  2016	Cápsula contendo estigmas secos	Adultos diagnosticados com distúrbio misto ansioso-depressivo ligeiro a moderado, de acordo com a classificação DSM-IV.	Efeito antidepressivo e ansiolítico do extrato, comparativamente a placebo.	Eficácia e segurança, num tratamento de 12 semanas com 100 mg do extrato.	
<i>Sceletium tortuosum</i> (L.) N.E. Br., planta inteira (-) 1 ensaio	(109)  2013	Extrato hidroetanólico (água purificada 30% v/v e etanol 70% v/v)	Jovens adultos saudáveis.	Efeito agudo na atividade da amígdala: recaptção do transportador da serotonina e inibição seletiva da enzima fosfodiesterase-4 e a sua conexão com o hipotálamo.	Ação ansiolítica do extrato após dose única de 25 mg comparativamente a placebo. Captação dupla reduz a atividade da amígdala e a conexão amígdala- hipotálamo.	Não

<b>Nome científico Nome comum em português Número de ensaios clínicos</b>	<b>Referência Bibliográfica Ano de publicação</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>População alvo</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Monografia elaborada pela EMA</b>
<i>Valeriana officinalis</i> L., raiz Valeriana 2 ensaios	(110)  2019	Extrato etanólico 70% (v/v)	Adultos saudáveis com sintomatologia de <i>stress</i> psicológico.	Efeitos na alteração da conectividade e dinâmica cerebrais, com associação à sintomatologia clínica, comparativamente a placebo.	Alteração da conectividade funcional do cérebro, num tratamento de 4 semanas com 300 mg do extrato. Necessidade de mais estudos de eletroencefalografia para confirmação ds efeitos neurofisiológicos do extrato.	Sim
	(111)  2002	Mistura de valepotriatos (80% de di- hidrovaltrato, 15% de valtrato e 5% acevaltrato)	Adultos diagnosticados com GAD, segundo a classificação DSM-III.	Efeito ansiolítico de constituintes marcadores (valepotriatos), comparativamente a placebo e ao fármaco diazepam (6,5 mg).	Potencial efeito ansiolítico dos valepotriatos, num tratamento de 4 semanas associado a uma dose diária média de 81,3 mg de valepotriatos. Resultados preliminares, dado o número reduzido de indivíduos no estudo.	

(-) Não é conhecido oficialmente um nome comum, vernáculo, em português.

N.D. Extrato não definido

DSM-III Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, terceira edição

DSM-IV Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, quarta edição

A análise dos resultados obtidos, sumariados na tabela 4, mostrou que das 22 plantas medicinais identificadas e utilizadas como ansiolítico, 5 delas possuíam monografia de uso tradicional e/ou bem estabelecido elaborada pela EMA na categoria de *stress* mental. Dentro desta categoria, com maior número de ensaios clínicos, destacam-se, por ordem decrescente, as espécies *Passiflora incarnata* L. e *Lavandula angustifolia* Mill., seguindo-se, com dois ensaios clínicos, *Melissa officinalis* L., *Rhodiola rosea* L. e *Valeriana officinalis* L.. A espécie *Valeriana officinalis* L., raiz é, de entre as plantas medicinais correspondentes, a de maior valor económico no espaço europeu, sendo inclusive uma das 5 plantas mais vendidas neste continente (49,50).

Quanto à análise de cada uma das 22 plantas medicinais em particular, para a espécie *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke, folha, foi selecionado um único ensaio clínico que verificou a eficácia do extrato na redução das escalas de ansiedade comparativamente a placebo. Para *Scutellaria lateriflora* L., parte aérea, foi demonstrada segurança e eficácia na melhoria do humor global comparativamente a placebo. Para a espécie *Withania somnifera* (L.) Duna, folha e raiz, um dos ensaios revelou simultaneamente segurança e eficácia, enquanto outro apenas eficácia, ambos comparativamente a placebo. Relativamente a *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., raiz, o único ensaio selecionado demonstrou ausência de eficácia do extrato comparativamente a placebo. Já em *Bacopa monnieri* (L.) Wettst., parte aérea, num dos ensaios foi demonstrada eficácia na redução do *stress* e efeitos positivos sobre o humor e noutro ausência de eficácia na melhoria dos parâmetros cognitivos, ambos comparativamente a placebo. Quanto a *Cannabis sativa* L., parte aérea, o único ensaio demonstrou eficácia significativa na redução da ansiedade comparativamente a placebo. Para a espécie *Matricaria recutita* L., parte aérea florida, todos os quatro ensaios foram controlados por placebo e revelaram eficácia na redução das escalas de ansiedade; não obstante, três dos ensaios demonstraram segurança e tolerabilidade. Em *Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., raiz, os dois ensaios demonstraram eficácia na redução das escalas de ansiedade, um deles comparativamente a placebo. Já em *Erythrina mulungu* Mart.ex Benth., parte aérea, por sua vez, ambos os ensaios revelaram a eficácia de um extrato no controlo da ansiedade, um deles comparativamente a placebo e outro a um extrato de *P. incarnata* e ao fármaco midazolam. Para *Galphimia glauca* Cav, parte aérea, os três ensaios demonstraram eficácia, segurança e tolerabilidade, um deles comparativamente ao fármaco alprazolam e dois ao fármaco lorazepam. Por sua vez, em *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, folha, o único ensaio demonstrou eficácia na redução dos níveis de ansiedade

comparativamente a placebo. Quanto a *Gynostemma pentaphyllum* Makin, folha, no único ensaio incluído, foi verificada a eficácia e segurança do extrato comparativamente a placebo. Relativamente a *Piper methysticum* G. Forster, raiz, seis ensaios foram controlados por placebo, um controlado por dose, um controlado simultaneamente por placebo e pelo fármaco oxazepam e outro pelos fármacos buspirona e opipramol; três extratos não revelaram eficácia ou esta foi diminuta, um demonstrou efeito ansiolítico dependente da dose, quatro demonstraram eficácia, segurança e tolerabilidade e outro carece de mais ensaios para avaliação da segurança e eficácia. Para *Lavandulae aetheroleum*, quatro ensaios foram controlados por placebo, um controlado simultaneamente por placebo e paroxetina e outro por lorazepam; dois demonstraram eficácia e quatro segurança e eficácia. Em relação a *Melissa officinalis* L, folha, os dois ensaios foram controlados por placebo e revelaram eficácia nos parâmetros avaliados. Já em *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse, parte aérea, foi demonstrada eficácia no controlo e recorrência da ansiedade comparativamente à sertralina. Para a espécie *Passiflora incarnata* L., parte aérea, um dos ensaios utilizou como controlo o extrato de *E. mulungu* e o fármaco midazolam, outro o midazolam unicamente, quatro o placebo e outro o oxazepam. Assim, seis ensaios demonstraram eficácia e um segurança e eficácia simultaneamente. Não obstante, em *Trifolium pratense* L., parte aérea florida, foi demonstrada a eficácia do extrato comparativamente a placebo. Para *Rhodiola Rosea* L., rizoma, foram selecionados dois ensaios, com apenas um deles a ser controlado por placebo; um ensaio demonstrou eficácia e o outro, ao invés, segurança, tolerabilidade e ausência de eficácia. Quanto a *Crocus sativus* L., parte aérea florida, dois ensaios foram controlados por placebo e outro pelo fármaco citalopram; dois ensaios apresentaram eficácia e tolerabilidade e outro eficácia e segurança. Já em *Sceletium tortuosum* (L.) N.E. Br., planta inteira, o único ensaio selecionado foi controlado por placebo e demonstrou eficácia. Por último, para a espécie *Valeriana officinalis* L., raiz, foram identificados dois ensaios, um deles controlado por placebo e outro simultaneamente por placebo e pelo fármaco diazepam; em ambos ensaios foi demonstrada eficácia nos diversos parâmetros avaliados.

Atendendo aos resultados por nós obtidos no decurso desta pesquisa bibliográfica, foram selecionadas as espécies *Passiflora incarnata* L. e *Lavandula angustifolia* Mill. devido à associação a um maior número de ensaios clínicos realizados e *Valeriana officinalis* L. dado o seu maior impacto no mercado económico europeu, para elaboração de fichas monográficas mais detalhadas, que a seguir se apresentam.



De salientar que 17 das plantas sujeitas a ensaios clínicos não são objeto de monografia pela EMA na área terapêutica de *stress* mental. Dentro destas, com maior número de ensaios clínicos, salienta-se *Piper methysticum* G. Forster, selecionada assim também para elaboração de ficha monográfica no decurso do presente trabalho.

De realçar a dificuldade por nós encontrada relativamente à comparação entre os ensaios clínicos, nomeadamente entre os ensaios correspondentes à mesma planta, dada a heterogeneidade resultante da curta duração dos ensaios, da utilização de diferentes preparações, extratos e dosagens, das variadas populações alvo e das diferentes escalas medição dos níveis de ansiedade.

#### **4.2.1 *Piper methysticum* G. Forster, rizoma**

*Piper methysticum* G. Forster, de nome comum kava- kava, é uma espécie oriunda das ilhas do Pacífico Sul (81). Os extratos do seu rizoma são milenarmente utilizados pelas propriedades ansiolíticas, documentadas em diversificadas fontes e atribuídas à presença de kavalactonas apesar de, no entanto, esta espécie não possuir monografia na Farmacopeia Portuguesa (81,112).

Tendo por base questões de segurança relacionadas com casos suspeitos de hepatotoxicidade e insuficiência hepática decorrente da utilização de diferentes preparações desta planta medicinal (kava-kava, rizoma), esta foi retirada em 2002 da lista dos medicamentos comercializados em alguns dos estados-membros europeus, incluindo Portugal (112). De acordo com o relatório de avaliação do HMPC publicado em 2018, a avaliação do perfil benefício-risco para a administração por via oral de kava-kava, rizoma no tratamento de perturbações de ansiedade é desfavorável, não podendo ser estabelecida e aprovada a sua monografia de segurança e eficácia na União Europeia (112). Da totalidade de ensaios clínicos analisados para esta planta medicinal, apenas dois deles foram publicados em data posterior ao parecer da Entidade Reguladora. Assim, segundo Sarris *et al.* 2020, num ensaio aleatorizado de fase três, de 16 semanas, duplamente cego e controlado por placebo, foi investigada a eficácia e segurança de um extrato aquoso de rizoma, padronizado em 120 mg de kavalactonas, administrado duas vezes por dia a 171 indivíduos ansiosos diagnosticados com GAD, embora não medicados (80). Os resultados obtidos demonstraram uma diferença não significativa na redução da ansiedade entre o extrato de kava-kava e o placebo, concluindo-se que este extrato em específico não revelou eficácia no tratamento de indivíduos

diagnosticados com GAD. Foi também observado que, embora nenhum dos participantes desenvolvesse critérios para diagnóstico de lesão hepática induzida pelo extrato administrado, a presença de anormalidades nos testes de função hepática foi significativamente mais frequente no grupo de indivíduos submetidos a esta administração (80).

Kuchta *et al.*, em 2018, num ensaio clínico aleatorizado duplamente cego, controlado por dose, com a duração de 28 dias e envolvendo a participação de 69 indivíduos com perturbações de ansiedade, avaliaram a eficácia clínica de um extrato etanólico de kava-kava em tratamentos de curto prazo através da comparação entre a administração diária de uma dose elevada (correspondente a 200 mg de kavalactonas) e uma dose baixa do mesmo (correspondente a 20 mg de kavalactonas). Os autores concluíram que os extratos de kava-kava possuíam um efeito ansiolítico dependente da dose, com um rápido e mensurável início da eficácia a curto prazo, dado o efeito do extrato se manifestar totalmente após apenas duas semanas do início do ensaio, na globalidade das quatro semanas de tratamento, não tendo havido registo da ocorrência de efeitos adversos em nenhum dos dois grupos de estudo nem de quaisquer alterações a nível físico, o que leva os autores do estudo a pressupor que a utilização de preparações de kava-kava é segura durante pelo menos quatro semanas (81).

#### **4.2.2 *Lavandula angustifolia* Mill., flor**

*Lavandula angustifolia* Mill. (sin. *Lavandula officinalis* Chaix), vulgarmente conhecida como alfazema ou lavanda, é nativa da região mediterrânica, no sudoeste da Europa (113,114). As evidências experimentais e clínicas convergem essencialmente para os seus efeitos ao nível do sistema nervoso central, nomeadamente os relacionados com a ansiedade (115). Além do seu efeito farmacológico como ansiolítico, diversos estudos descrevem o seu potencial como antidepressivo, sedativo, anestésico local, anticonvulsivante, analgésico e anti-inflamatório (114,116).

Para esta espécie coexistem duas monografias de utilização tradicional na categoria de *stress* mental, elaboradas pelo HMPC (EMA), correspondentes à alfazema, flor (planta medicinal) e ao óleo essencial de alfazema (preparação à base de plantas). Utilizadas há mais de 30 anos na União Europeia, ambas planta e preparação, podem ser registadas como medicamentos tradicionais à base de plantas para alívio da sintomatologia ligeira de *stress* mental e como auxiliar do sono, com base exclusivamente na utilização de longa data em adultos e crianças com mais de doze anos (115).

De acordo com a Farmacopeia Portuguesa IX, o fármaco alfazema, flor, é constituído pelas flores secas de *Lavandula angustifolia* Mill.. O fármaco seco contém, no mínimo, um teor de 13ml/kg de óleo essencial. Por sua vez, o óleo essencial de alfazema é obtido por arrastamento pelo vapor de água das partes aéreas floridas desta espécie, recentemente colhidas (52).

Relativamente aos constituintes do óleo essencial de alfazema, salientam-se como principais componentes os álcoois monoterpénicos (teor de 60 a 65%), nomeadamente o linalol (teor de 20 a 50% da fração) e o acetato de linalilo (teor de 25 a 46% da fração). Outros constituintes consistem no *cis*-ocimeno (teor de 3 a 7%), terpinen-4-ol (teor de 3 a 5%), limoneno, cineol, cânfora, acetato de lavandulilo, lavandulol,  $\alpha$ -terpineol,  $\beta$ -cariofileno, geraniol e  $\alpha$ -pineno. São também encontrados componentes alifáticos não terpenóides, tais como a 3-octanona (115).

Quanto à alfazema, flor, o óleo essencial está presente em percentagem de 1 a 3 por cento. Destacam-se a presença de derivados cumarínicos, flavonóides, vestígios de esteróis e triterpenos, taninos e ácidos fenilcarboxílicos (115).

No decurso da pesquisa bibliográfica por nós realizada, constatámos que quatro dos ensaios clínicos realizados foram publicados em data posterior às monografias em vigor, elaboradas pelo HMPC (EMA). Todos os ensaios clínicos por nós incluídos visaram a avaliação do efeito terapêutico da formulação Silexan®, que é a substância ativa do Lasea®, um medicamento à base de plantas constituído por cápsulas moles contendo 80mg do óleo essencial (Silexan®) obtido por destilação por arrastamento de vapor das flores de *Lavandula angustifolia* Mill.. Este medicamento está aprovado na Alemanha desde 2009 como medicamento de uso bem estabelecido para tratamento da inquietação devida à ansiedade, sendo a posologia aconselhada de uma cápsula por dia, por via oral, a adultos com mais de 18 anos (89,115,117). A Silexan® mostrou causar uma inibição acentuada dos canais de cálcio dependentes de voltagem nos sinaptossomas, os neurónios primários do hipocampo. Não obstante, está também descrita a redução significativa do potencial de ligação ao recetor 5HT<sub>1A</sub> em diversos circuitos cerebrais, contribuindo para um aumento dos níveis extracelulares de serotonina (88).

Em 2019, Seifritz *et al.*, investigaram o potencial ansiolítico da Silexan® nas perturbações de sono em 212 indivíduos diagnosticados com perturbação de ansiedade não específica. A eficácia foi avaliada após dez semanas de administração por via oral de 80mg

por dia desta preparação à base de plantas ou do placebo, num ensaio duplamente cego. Os resultados mostraram que a Silexan® possuía um efeito indireto estatisticamente significativo na melhoria das perturbações de sono em indivíduos ansiosos, devido quase exclusivamente ao seu potencial ansiolítico ao invés da sua ação sedativa. O facto desta preparação à base de plantas ter mostrado um efeito primário indutor do sono, é importante e confirmativo de um perfil de segurança favorável para a Silexan® (88).

Por sua vez, Kasper *et al.* em 2016, avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade da Silexan® comparativamente a placebo, em 318 adultos diagnosticados com distúrbio misto ansioso-depressivo. Os indivíduos foram submetidos à administração de 80 mg de Silexan® ou placebo, num ensaio duplamente cego, durante um período de 70 dias. Os resultados obtidos mostraram que, comparativamente com o placebo, os indivíduos submetidos à Silexan® tiveram um melhor resultado clínico geral, expresso na diminuição mais acentuada da pontuação total das escalas de avaliação utilizadas. Além disso, o único efeito adverso verificado, com incidência significativamente maior relativamente ao placebo, foi a eructação, tendo assim os autores concluído que a Silexan® apresenta segurança e eficácia na terapêutica do distúrbio misto ansioso-depressivo, salientando estes também o efeito ansiolítico e antidepressivo desta substância ativa (89).

No estudo realizado por Kasper *et al.*, em 2015, foi avaliado o efeito ansiolítico da Silexan® comparativamente ao placebo, em 170 adultos com inquietação relacionada com a ansiedade e distúrbios do sono, num ensaio duplamente cego. Os participantes foram submetidos à administração oral de 80 mg de Silexan® ou placebo, uma vez por dia, num total de 10 semanas. Os autores demonstraram neste estudo o efeito ansiolítico significativo da Silexan®, comparativamente ao placebo, indicando os resultados obtidos que esta substância ativa não possuía efeito sedativo e era bem tolerada (90).

Por último, salienta-se o estudo de Kasper *et al.*, em 2014, no decurso do qual se procedeu à avaliação, através de um ensaio duplamente cego, da eficácia ansiolítica da Silexan® no tratamento da GAD, através da avaliação da redução na pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) comparativamente com placebo e paroxetina, em 539 adultos com diagnóstico de GAD e submetidos à administração oral de 160 mg ou 80 mg de Silexan® ou 20 mg de paroxetina ou placebo, uma vez por dia, num total de 10 semanas. Os resultados obtidos mostraram ser a Silexan® mais eficaz do que o placebo no tratamento da GAD, com a paroxetina a mostrar uma tendência significativa na redução da pontuação, mas

menor que a Silexan®. A incidência de efeitos adversos foi comparável entre a Silexan® e o placebo e menor do que a associada à paroxetina (91).

#### 4.2.3 *Passiflora incarnata* L., parte aérea

*Passiflora incarnata* L. é vulgarmente conhecida como flor da paixão ou passiflora. Apesar de muito difundida nas áreas tropicais, esta espécie é originária da América do Norte, sendo nativa do sudeste dos Estados Unidos e cultivada tanto como planta ornamental quanto medicinal (118,119). Na Europa, a utilização tradicional da passiflora como ansiolítico e para o tratamento da insónia é reconhecida há pelo menos 500 anos (119). Destaca-se também a sua utilização como antiespasmódico, em situações de obstipação e dispepsia e como analgésico em situações de nevralgia (97,118,120).

A passiflora possui monografia na Farmacopeia Portuguesa IX e é definida como as partes aéreas secas, fragmentadas, de *Passiflora incarnata* L., podendo conter flores e/ou frutos. O fármaco seco deve conter, no mínimo, 1,5 por cento de flavonóides totais, expresso em vitexina (52). O «Extrato Seco de Passiflora», também definido na Farmacopeia Portuguesa IX, é obtido a partir do fármaco vegetal, através de um método apropriado, utilizando etanol de 40 por cento (v/v) a 90 por cento (v/v), metanol a 60 por cento (v/v) e acetona, e deverá possuir um teor mínimo de 2,0 por cento de flavonóides totais, expressos em vitexina (52).

Esta planta medicinal tem na sua composição também um óleo essencial, em pequena quantidade, composto por mais de 150 constituintes (121).

De acordo com a bibliografia consultada são vários os compostos químicos que podem contribuir para a atividade farmacológica da planta medicinal, atuando de forma sinérgica. Grande parte dos trabalhos publicados sugere que os compostos fenólicos, nomeadamente os flavonóides, estão relacionados com a sua atividade ansiolítica (119,122), estando o mecanismo de ação provavelmente interligado com a modulação do sistema do GABA, dada a afinidade para os recetores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> por parte dos flavonóides e os seus efeitos na captação do GABA. (119,122).

Os flavonóides devem estar presentes numa percentagem de no mínimo 2,5% na planta medicinal (119). Apesar de existir uma variação significativa na composição qualitativa e quantitativa desta, consoante a origem da planta, os principais flavonóides são C-glicósidos da apigenina e da luteolina, tais como a isovitexina e a isoorientina e os seus 2"-β-

*D*-glucósidos, schaftosido, isoschaftosido, vicenina-2 e swertisina. Destacam-se também a ginocardina, um glicósido cianogénico, e os alcalóides indólicos derivados da *beta*-carbolina, como o harmano, o harmol e o harmalol, presentes em quantidades vestigiais (119,121).

Apesar da inexistência de estudos convencionais de segurança, a experiência de utilização medicinal tradicional de longa data desta planta medicinal para o alívio dos sintomas ligeiros de *stress* mental e como auxiliar do sono está bem documentada, sendo no entanto os dados disponíveis insuficientes para o seu estabelecimento como fármaco passível de registo como medicamento de uso bem estabelecido. A inexistência de dados de segurança suficientes relativos à sua utilização em crianças com idade inferior a 12 anos, assim como em grávidas e mulheres a amamentar, leva a que o seu uso não seja recomendado por estes grupos, sendo a sua utilização também contraindicada em casos de hipersensibilidade à substância ativa. Dado que as preparações que contêm passiflora poderão causar sonolência, a capacidade de condução de veículos motorizados ou máquinas poderá ser reduzida (126).

Os resultados da pesquisa bibliográfica por nós realizada mostraram que apenas dois dos ensaios clínicos selecionados foram publicados em data posterior à da monografia elaborada pelo HMPC (EMA). Cunha *et al.* em 2021, realizaram um ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo e triplo-cego, no âmbito do qual foi avaliada e comparada a eficácia de extratos de *E. mulungu* (500 mg) e de *P. incarnata* (500 mg) e o fármaco de referência midazolam (15 mg), administrados oralmente sessenta minutos antes de um processo cirúrgico, para controlo da ansiedade, a duzentos indivíduos submetidos a um procedimento de extração do terceiro molar inferior. Os resultados deste estudo, com relevância clínica, sugeriram que a utilização da passiflora pode constituir uma alternativa às benzodiazepinas, no controlo da ansiedade em indivíduos submetidos a cirurgia oral para extração dentária, uma vez que foi possível demonstrar as suas propriedades ansiolíticas, tendo esta produzido efeito semelhante ao midazolam e diferindo do observado com o extrato de *E. mulungu* e do placebo, ambos irrelevantes no controlo da ansiedade verificado nas condições do estudo (74).

Em 2017, num ensaio clínico aleatorizado e duplo-cego, Dantas *et al.* compararam os efeitos de um extrato de passiflora (260 mg) e do fármaco de referência midazolam (15 mg) no controlo da ansiedade, em quarenta indivíduos submetidos à extração odontológica bilateral, por administração oral trinta minutos antes da cirurgia. Os resultados obtidos pelos autores mostraram o efeito ansiolítico do extrato de passiflora, sendo este semelhante ao do midazolam. O extrato de passiflora foi considerado seguro e eficaz nesta situação, tendo

comparativamente com o midazolam, mostrando pouca ou nenhuma interferência a nível da memória aquando do procedimento cirúrgico (97).

#### **4.2.4 *Valeriana officinalis* L., raiz**

*Valeriana officinalis* L. é uma espécie herbácea perene, vulgarmente designada por valeriana, milenarmente utilizada pelas suas propriedades sedativas, antidepressivas, hipnóticas, ansiolíticas, antisséticas, anticonvulsionantes, anti-hipertensivas, antiespasmódicas e analgésicas (110,123,124), estando distribuída pela Europa (excetuando a região mediterrânica), Cáucaso, oeste asiático e América do Norte (124,125). Esta espécie é mais comumente utilizada no Norte da Europa (123), embora seja amplamente usada em todo o mundo (124).

A parte da planta utilizada como medicinal é a raiz - *Valeriana officinalis* L., raiz - um dos fármacos vegetais mais utilizados para tratamento da insónia e ansiedade (110,126). De acordo com Bruno e Ellis 2005, nos Estados Unidos da América, aproximadamente dois milhões de indivíduos, correspondentes a 1,1% da população adulta, utilizaram valeriana, raiz na semana anterior à recolha dos dados inerentes a este estudo (127).

Valeriana, raiz, tem monografia de qualidade na Farmacopeia Portuguesa IX, sendo o fármaco definido como constituído pelo conjunto dos órgãos subterrâneos secos, inteiros ou fragmentados de *Valeriana officinalis* L., compreendendo assim o rizoma com raízes e estolhos. Neste fármaco, o teor em ácidos sesquiterpénicos deve ser no mínimo de 0,17 por cento (*m/m*), expressos em ácido valerénico (52).

Com a valeriana, raiz, coexistem três monografias elaboradas pelo HMPC (EMA) com indicação terapêutica para tratamento do *stress* mental, nomeadamente valeriana, raiz, óleo essencial de valeriana e a combinação de valeriana, raiz com lúpulo, cone.

Foram identificados na valeriana mais de 150 compostos químicos, maioritariamente dotados de atividade biológica, sendo provável que não exista apenas um constituinte responsável pela atividade a nível do SNC e que os efeitos da valeriana sejam resultado da interação ou do sinergismo entre vários destes constituintes (110,124). Tal como noutras plantas medicinais, existe uma variação significativa qualitativa e quantitativa nos seus constituintes químicos, consoante a sua origem, condições de cultivo, processos de extração e

condições de armazenamento tornando-se, desta forma, imprescindível a padronização das condições de produção de modo a garantir a sua qualidade (124).

Apesar do mecanismo farmacológico exato desta planta a nível do SNC não estar completamente esclarecido, a sua ação terapêutica é comumente atribuída aos valepotriatos, aos sesquiterpenos (ácido valerênico, valerenal e valeranona) e a outros constituintes do óleo essencial. É geralmente aceite que os valepotriatos são os compostos químicos maioritariamente responsáveis pelas propriedades sedativas da valeriana (110,124,128).

O GABA é um neurotransmissor inibitório presente no SNC, e um dos principais alvos farmacoterapêuticos utilizados no tratamento da ansiedade. Desta forma, um possível mecanismo responsável pela sedação e ansiólise atribuídas aos valepotriatos e ao ácido valerênico presentes na valeriana, raiz é o aumento da concentração do GABA disponível na fenda sináptica (18,110,124).

Hadley e Petry em 2003 descreveram que, de forma semelhante à que ocorre com as benzodiazepinas, também determinados constituintes químicos da valeriana, raiz atuam no recetor GABA<sub>A</sub> (110,129). Já num estudo realizado em 2005 por Dietz *et al.*, os resultados indicam ser o ácido valerênico um agonista parcial do recetor 5-hidroxitriptamina-2A, através de um mecanismo central que envolve efeitos serotoninérgicos (110,130).

Andreatini *et al.* em 2002 avaliaram os efeitos ansiolíticos dos valepotriatos em trinta e seis adultos diagnosticados com GAD. Neste ensaio clínico, controlado por placebo e duplamente cego, os autores verificaram que o extrato de valeriana, raiz, utilizado teve efeito ansiolítico semelhante ao do diazepam, usado como fármaco de referência, apresentando os grupos submetidos à administração de uma dose diária de diazepam ou de valepotriatos uma redução significativa dos níveis de ansiedade segundo a escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A). Apesar do número de indivíduos incluídos em cada grupo ser reduzido, os dados preliminares confirmaram potencial efeito ansiolítico dos valepotriatos (111).

A relação benefício-risco das preparações de valeriana, raiz é considerada positiva, tendo em conta tanto os riscos diminutos na sua utilização tradicional, como os efeitos adversos mínimos verificados aquando da sua utilização e a eficácia incluída no uso bem estabelecido (128). A sua utilização é, todavia, contraindicada em caso de hipersensibilidade à substância ativa, não sendo recomendada em crianças com idade inferior a 12 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia. Também na gravidez e amamentação, na ausência de dados de segurança suficientes, a utilização não é recomendada. Apesar de terem uma



frequência desconhecida, podem surgir, após a ingestão de preparações de valeriana, raiz, sintomas gastrointestinais como náuseas e cólicas abdominais (128).

Tendo por base os resultados da pesquisa por nós realizada, apenas um dos ensaios clínicos foi publicado em data posterior à data da monografia estabelecida pela EMA. Neste ensaio, realizado em 2019 por Roh *et al.*, foram avaliados os efeitos terapêuticos de um extrato de valeriana, raiz na ansiedade e noutros distúrbios de carácter psicológico, através de um ensaio clínico duplamente cego controlado por placebo, com a duração de quatro semanas, realizado em indivíduos adultos saudáveis com sintomatologia de *stress* psicológico. Foram investigados os efeitos deste extrato nas mudanças de conectividade e dinâmica cerebrais através das alterações eletroencefalográficas e sua associação com a sintomatologia clínica. Os resultados obtidos foram indicativos da alteração da conectividade funcional do cérebro correlacionada com a ansiólise, sendo todavia necessários mais estudos para confirmar os efeitos neurofisiológicos verificados com este extrato (110).

## 5 Conclusões e Perspetivas Futuras

A elevada prevalência de distúrbios relacionados com a ansiedade está intrinsecamente ligada ao aumento da prescrição de ansiolíticos. Associado à falta de opções terapêuticas e ao desenvolvimento de efeitos adversos, este aumento do seu consumo excessivo é considerado um problema de saúde pública. As plantas medicinais são detentoras de um importante impacto no mercado económico global, tendo algumas delas entre os seus metabolitos secundários constituintes dotados de atividade neuromoduladora.

Com o presente trabalho verificou-se a existência, nos últimos vinte anos, de um significativo número de ensaios clínicos onde foi avaliado o potencial ansiolítico de diferentes plantas medicinais, tendo os resultados por nós obtidos permitido confirmar a sua ação terapêutica dadas as suas propriedades ansiolíticas. Estas plantas medicinais podem assim vir a constituir uma alternativa ou ser coadjuvantes dos fármacos ansiolíticos convencionais de síntese química. Os resultados obtidos são indicativos da existência de 17 plantas medicinais e preparações à base destas passíveis de integrar medicamentos à base de plantas na Europa, com indicação terapêutica na melhoria do *stress* mental, e de haver ensaios clínicos visando um maior número de plantas, comprovativos da sua utilidade para o tratamento do *stress* mental, não tendo no entanto sido objeto de análise conclusiva pela EMA.

Todavia, foi para nós notória a dificuldade de comparação entre os resultados dos diferentes estudos realizados, dada a heterogeneidade das populações utilizadas, das próprias preparações e das escalas de medição dos níveis de ansiedade. Estes factos constituem uma dificuldade acrescida para a entidade reguladora aquando da tomada de decisão sobre a utilidade concreta de uma determinada planta medicinal de entre as identificadas para o tratamento do *stress* mental. Para uma crescente implementação dos medicamentos à base de plantas utilizados como ansiolíticos é, em nosso entender, necessária investigação complementar de modo a promover o conhecimento adequado acerca dos seus mecanismos de ação e das suas interações com outros fármacos. É imprescindível a aplicação, por parte das autoridades responsáveis, de medidas que garantam que estes medicamentos sejam seguros, eficazes e com qualidade adequada. Assim sendo, é necessária a realização de mais ensaios clínicos visando a segurança e toxicidade deste tipo de medicamentos e também a definição de normas por parte das agências reguladoras para a realização destes ensaios, adaptadas às plantas medicinais, suas preparações e medicamentos. Destaca-se assim a relevância crescente das plantas medicinais e suas preparações nas patologias que têm por base a ansiedade.

## Referências Bibliográficas

1. American psychiatric association: diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition. Arlington, VA, American psychiatric association, 2013.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [Internet]. 2020 [citado 29 de Abril de 2021]. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N05BA](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA)
3. Classificação Farmacoterapêutica. Mapa Terapêutico. Plataforma *online* [Internet]. MJGS, Lda. 2021 [citado 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://mapaterapeutico.pt/content/classificacao-farmacoterapeutica>
4. OECD Statistics. Pharmaceutical Market. N05B - Anxiolytics [Internet]. OECD.Stat. 2019 [citado 1 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://stats.oecd.org/>
5. Andrade de Carvalho Á, Mateus P, Xavier M. Portugal - Saúde mental em números 2015. Programa Nacional para a Saúde Mental. Lisboa: Direção-Geral da Saúde.2015. 60– 70.
6. Estrela M, Herdeiro MT, Ferreira PL, Roque F. The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17 (22): 8612.
7. Furtado C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). *Infarmed*. 2013. 2– 21.
8. Castro Caldas A, Torre C, Castelão J, Monteiro M, Lopes P, Baptista T. Sem mais tempo a perder: Saúde mental em Portugal – um desafio para a próxima década. Relatório CNS. Lisboa: Conselho Nacional de Saúde. 2019. 13– 125.
9. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21<sup>st</sup> century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327– 35.
10. Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Li Y, Li B. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):481– 93.
11. World Health Organization, Geneva. Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates [Internet]. 2017 [citado 19 de Maio de 2021]. Disponível em:

[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/)

12. Almeida JMC, Xavier M, Cardoso G, Gonçalves Pereira M, Gusmão R, Corrêa B, *et al.* Estudo epidemiológico nacional de saúde mental, 1º relatório. World mental health surveys initiative, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa. 2013. 1– 60.
13. Alramadhan E, Hanna MS, Hanna MS, Goldstein TA, Avila SM, Weeks BS. Dietary and botanical anxiolytics. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2012;18(4):RA40–8.
14. Anxiety and Depression Association of America. Facts & statistics [Internet]. ADAA. 2020 [citado 22 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://adaa.org/understanding-anxiety/facts-statistics>
15. Bo H-X, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, *et al.* Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med.* 2020;1–2.
16. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, *et al.* Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600.
17. Almeida TC de, Heitor MJ, Santos O, Costa A, Virgolino A, Rasga C, *et al.* SM-COVID19: Saúde mental em tempos de pandemia – relatório final. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP. 2020. 67–124.
18. Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytother Res.* 2018;32(1):3–18.
19. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008;583(2–3):174–85.
20. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues clin neurosci.* 2017;19(2):93–107.
21. Outhoff K. The pharmacology of anxiolytics. *South Afr Fam Pract.* 2010;52(2):99–105.

22. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, *et al.* [Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt.* 2014;85(1):77–87.
23. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, *et al.* Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2515–23.
24. Angst J, Gamma A, Baldwin DS, Ajdacic-Gross V, Rössler W. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(1):37–45.
25. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50–5.
26. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092–7.
27. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, George A, Meyer T, Pralle L, *et al.* The use of the panic and agoraphobia scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(5):174–81.
28. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1987;22:141–73.
29. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):617–27.
30. WHO. ICD-10, *10th* revision of the International statistical classification of diseases and related health problems [Internet]. 2019 [citado 19 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F40>
31. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocr Regul.* 2003;37(2):69–80.
32. Gołyszny MJ, Obuchowicz E. Medicinal plant materials in the treatment of anxiety disorders: neurobiological aspects. *Altern Ther Health Med.* 2018;24(5):44–57.

33. Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen H-U. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(4):315–25.
34. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, *et al.* Normas de orientação terapêutica da Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2011.
35. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9553):2156–66.
36. Schatzberg AF. Development of new psychopharmacological agents for depression and anxiety. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38(3):379–93.
37. 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 PTR.* 2018;32(5):865–91.
38. Fajemiroye JO, da Silva DM, de Oliveira DR, Costa EA. Treatment of anxiety and depression: medicinal plants in retrospect. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(3):198–215.
39. Salmerón-Manzano E, Garrido-Cardenas JA, Manzano-Agugliaro F. Worldwide research trends on medicinal plants. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):E3376.
40. Alves RRN, Souto WMS, Barboza RRD. Primates in traditional folk medicine: a world overview. *Mammal Rev.* 2010;40(2):155–80.
41. Barboza GE, Cantero JJ, Nuñez C, Ariza Espinar L, Pacciaroni A del V. Medicinal plants: A general review and a phytochemical and ethnopharmacological screening of the native Argentine Flora. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2009; 34(1-2): 7-365.
42. Msomi NZ, Simelane MBC. Herbal medicine. Philip F. Builders. IntechOpen. 2018; chapter 11.
43. Anand U, Jacobo-Herrera N, Altemimi A, Lakhssassi N. A Comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics: potential avenues of biocompatible drug discovery. *Metabolites.* 2019;9(11):258.

44. Lundstrom K, Pham HT, Dinh LD. Interaction of plant extracts with central nervous system receptors. *Medicines*. 2017;4(1): 12.
45. Sucher NJ, Carles MC. A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2015;52(Pt B):308–18.
46. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res PTR*. 2018;32(7):1147–62.
47. Ernst E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2006;13(3):205–8.
48. American Botanical Council. 2018 Herb market report - HerbalGram. 123. 2019;62–9.
49. Argyropoulos D, Carmody K, Cogliandro A, Cortegano M, Jongh W, Paoli A, *et al*. EIP-AGRI Focus Group Plant-based medicinal and cosmetic products. Final Report. 2020; 1–24.
50. Argyropoulos D, Carmody K, Cogliandro A, Cortegano M, Jongh W, Paoli A, *et al*. EIP-AGRI Focus Group. Plant-based medicinal and cosmetic products. Discussion Paper. 2019; 1–19.
51. World Health Organization. Guidelines for the Appropriate use of Herbal medicines: definitions [Internet]. World Health Organization. 1998 [citado 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2945e/4.html#Jh2945e.4>
52. Farmacopeia Portuguesa IX. Infarmed, Lisboa. 2009;1173–3873.
53. Jornal Oficial da União Europeia. Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Directiva 2001/83/CE. L 136/85 Abr 30, 2004. 1–94.
54. Martins JC. Medical plants: contribution for natural resources. *Rev Port Farmacoter*. 2013;5(1):19–35.
55. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 20/2013, de 14 de Fevereiro. Lisboa: Diário da República n.º 32/2013, Série I, Lisboa: Diário da República n.º 32/2013, I Série; 2013; 4389–94.

56. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-based medicines for anxiety disorders, Part 1: a review of preclinical studies. *CNS Drugs*. 2013;27(3):207–19.
57. Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, *et al*. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):643–8.
58. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372: n°71.
59. EMA. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Herbal medicines. [Internet]. 2021 [citado 8 de Junho de 2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Herbal/field\\_ema\\_herb\\_outcome/european-union-herbal-monograph-254](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254)
60. Carmona F, Coneglian FS, Batista PA, Aragon DC, Angelucci MA, Martinez EZ, *et al*. *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) powdered leaves are effective in treating anxiety symptoms: A phase-2, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2019; 242 (2019):1–7.
61. Brock C, Whitehouse J, Tewfik I, Towell T. American Skullcap (*Scutellaria lateriflora*): a randomised, double-blind placebo-controlled crossover study of its effects on mood in healthy volunteers. *Phytother Res PTR*. 2014;28(5):692–8.
62. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of *Withania somnifera* root extract efficacy in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Curr Clin Pharmacol*. 2021;16(2):191-6.
63. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(37): e17186.
64. Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, Soeller I, Rockwell K, Shults J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(5):478–83.



65. Benson S, Downey LA, Stough C, Wetherell M, Zangara A, Scholey A. An acute, double-blind, placebo-controlled cross-over study of 320 mg and 640 mg doses of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on multitasking stress reactivity and mood. *Phytother Res PTR*. 2014;28(4):551–9.
66. Sathyanarayanan V, Thomas T, Einöther SJL, Dobriyal R, Joshi MK, Krishnamachari S. Brahmi for the better? New findings challenging cognition and anti-anxiety effects of Brahmi (*Bacopa monniera*) in healthy adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;227(2):299–306.
67. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, *et al*. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2011;36(6):1219–26.
68. 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 N Y N*. 2020;26(9):813–9.
69. 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 Int J Phytother Phytopharm*. 2016;23(14):1699–705.
70. 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 Int J Phytother Phytopharm*. 2016;23(14):1735–42.
71. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):378–82.
72. Haller J, Krecsak L, Zámboi J. Double-blind placebo controlled trial of the anxiolytic effects of a standardized Echinacea extract. *Phytother Res PTR*. 2020;34(3):660–8.
73. Haller J, Freund TF, Pelczer KG, Füredi J, Krecsak L, Zámboi J. The anxiolytic potential and psychotropic side effects of an echinacea preparation in laboratory animals and healthy volunteers. *Phytother Res PTR*. 2013;27(1):54–61.

74. 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.* 2021;25(3):1579–86.
75. Silveira-Souto M-L, São-Mateus C-R, de Almeida-Souza L-M, Groppo F-C. Effect of *Erythrinamu lungu* on anxiety during extraction of third molars. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2014;19(5): e518-524.
76. Romero-Cerecero O, Islas-Garduño AL, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Tortoriello J. Galphimine-b standardized extract versus alprazolam in patients with generalized anxiety disorder: a ten-week, double-blind, randomized clinical trial. *BioMed Res Int.* 2019; 2019(1):1-9
77. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, García-Alonso G, Herrera-Alvarez S, Tortoriello J. Therapeutic effectiveness of *Galphimia glauca* vs. lorazepam in generalized anxiety disorder. A controlled 15-week clinical trial. *Planta Med.* 2012;78(14):1529–35.
78. Unno K, Furushima D, Hamamoto S, Iguchi K, Yamada H, Morita A, *et al.* Stress-reducing function of matcha green tea in animal experiments and clinical trials. *Nutrients.* 2018;10(10):E1468.
79. Choi E-K, Won YH, Kim S-Y, Noh S-O, Park S-H, Jung S-J, *et al.* Supplementation with extract of *Gynostemma pentaphyllum* leaves reduces anxiety in healthy subjects with chronic psychological stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2019;52:198–205.
80. 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 N Z J Psychiatry.* 2020;54(3):288–97.
81. Kuchta K, Nicola P de, Schmidt M. Randomized, dose-controlled double-blind trial: Efficacy of an ethanolic kava (*Piper methysticum* rhizome) extract for the treatment of anxiety in elderly patients. *Tradit Kampo Med.* 2018;5(1):3–10.
82. Savage KM, Stough CK, Byrne GJ, Scholey A, Bousman C, Murphy J, *et al.* Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015; 16(493):1– 13.

83. Sarris J, Scholey A, Schweitzer I, Bousman C, Laporte E, Ng C, *et al.* The acute effects of kava and oxazepam on anxiety, mood, neurocognition; and genetic correlates: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Psychopharmacol.* 2012;27(3):262–9.
84. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G, Bone KM, Adams J, Deed G. The Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): a randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of *Piper methysticum*. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;205(3):399–407.
85. Geier FP, Konstantinowicz T. Kava treatment in patients with anxiety. *Phytother Res PTR.* 2004;18(4):297–300.
86. Gastpar M, Klimm HD. Treatment of anxiety, tension and restlessness states with kava special extract WS 1490 in general practice: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter trial. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2003;10(8):631–9.
87. Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M. Kava-kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalised anxiety disorder--an 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2003;10 Suppl 4:38–49.
88. 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.
89. Kasper S, Volz H-P, Dienel A, Schläfke S. Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression- a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2016;26(2):331–40.
90. 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 J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2015;25(11):1960–7.
91. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz H-P, Möller H-J, Schläfke S, *et al.* Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder-a randomized, double-

- blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(6):859–69.
92. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2010;17(2):94–9.
93. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz H-P, Möller H-J, Dienel A, *et al*. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of «subsyndromal» anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(5):277–87.
94. Haybar H, Javid AZ, Haghizadeh 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.
95. Scholey A, Gibbs A, Neale C, Perry N, Ossoukhova A, Bilog V, *et al*. Anti-stress effects of lemon balm-containing foods. *Nutrients*. 2014;6(11):4805–21.
96. Firoozabadi A, Kolouri S, Zarshenas MM, Salehi A, Mosavat SH, Dastgheib SA. Efficacy of a freeze-dried aqueous extract of *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse in the treatment of anxiety in patients with depression: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Herb Med*. 2017;10:17–23.
97. Dantas L-P, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza L-M, Groppo F-C. Effects of *passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2017;22(1): e 95–101.
98. Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth*. 2012;26(1):39–44.
99. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res PTR*. 2011;25(8):1153–9.

100. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1728–32.
101. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):363–7.
102. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):369–73.
103. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammeler M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 2010;65(3):258–61.
104. Cropley M, Banks AP, Boyle J. The effects of *Rhodiola rosea* L. extract on anxiety, stress, cognition and other mood symptoms. *Phytother Res PTR*. 2015;29(12):1934–9.
105. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med*. 2009;75(2):105–12.
106. Lopresti AL, Drummond PD, Inarejos-García AM, Prodanov M. affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2018;232:349–57.
107. Ghajar A, Neishabouri SM, Velayati N, Jahangard L, Matinnia N, Haghighi M, *et al*. *Crocus sativus* L. versus citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: a double-blind, controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(4):152–60.
108. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T, *et al*. A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med*. 2016;13(2):195–9.

109. Terburg D, Syal S, Rosenberger LA, Heany S, Phillips N, Gericke N, *et al.* Acute effects of *Sceletium tortuosum* (zembrin), a dual 5-HT reuptake and PDE4 inhibitor, in the human amygdala and its connection to the hypothalamus. *Neuropsychopharmacol Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2013;38(13):2708–16.
110. Roh D, Jung JH, Yoon KH, Lee CH, Kang LY, Lee S-K, *et al.* Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res PTR.* 2019;33(4):939–48.
111. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res PTR.* 2002;16(7):650–4.
112. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Piper methysticum* G. Forst., rhizoma. Eur Med Agency. 2018;1–103.
113. UTAD. Espécie *Lavandula angustifolia*: ficha técnica da espécie [Internet]. Jardim Botânico UTAD. 2021 [citado 27 de Agosto de 2021]. Disponível em: [https://jb.utad.pt/especie/Lavandula\\_angustifolia](https://jb.utad.pt/especie/Lavandula_angustifolia)
114. Soheili M, Salami M. *Lavandula angustifolia* biological characteristics: An *in vitro* study. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):16424– 30.
115. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. Eur Med Agency. 2012; 1–46.
116. Ayaz M, Sadiq A, Junaid M, Ullah F, Subhan F, Ahmed J. Neuroprotective and anti-aging potentials of essential oils from aromatic and medicinal plants. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(168):1–16.
117. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Germany. Silexan® – the unique lavender oil. Lasea®. [Internet]. 2021 [citado 27 de Agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.lasea.international/silexan-the-healing-power-of-medicinal-lavender/>

118. UTAD. Espécie *Passiflora edulis*: ficha técnica da espécie [Internet]. Jardim Botânico UTAD. 2021 [citado 26 de Agosto de 2021]. Disponível em:  
[https://jb.utad.pt/especie/Passiflora\\_edulis](https://jb.utad.pt/especie/Passiflora_edulis)
119. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. J Ethnopharmacol. 2013;150(3):791–804.
120. Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct Identification of *Passiflora incarnata* Linn., a promising herbal anxiolytic and sedative. J Med Food. 2001;4(3):137–44.
121. EMA. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. Eur Med Agency. 2014;1–22.
122. Fonseca LR, Rodrigues R de A, Ramos A de S, da Cruz JD, Ferreira JLP, Silva JR de A, et al. Herbal medicinal products from passiflora for anxiety: An unexploited potential. ScientificWorldJournal. 2020; 2020:6598434.
123. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. J Pharm Pharmacol. 1999;51(5):505–12.
124. Lanje C, Patil S, Wankhade A. Medicinal natural drug of valerian (*Valeriana Officinalis*): an-over review. Am J PharmTech Res. 2020;10(01):148-73.
125. UTAD. Espécie *Valeriana officinalis*: ficha técnica da espécie [Internet]. Jardim Botânico UTAD. 2021 [citado 20 de Agosto de 2021]. Disponível em:  
[https://jb.utad.pt/especie/Valeriana\\_officinalis](https://jb.utad.pt/especie/Valeriana_officinalis)
126. 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.
127. Bruno JJ, Ellis JJ. Herbal use among US elderly: 2002 National health interview survey. Ann Pharmacother. 2005;39(4):643–8.

128. EMA, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. Eur Med Agency. 2016;1–67.
129. Hadley S, Petry JJ. Valerian. Am Fam Physician. 2003;67(8):1755–8.
130. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor *in vitro*. Brain Res Mol Brain Res. 2005;138(2):191– 7.