

Produtos biofarmacêuticos no tratamento de doenças mentais: revisão sistemática com meta-análise

Biopharmaceutical products in the treatment of mental diseases: systematic review with meta-analysis

DOI:10.34117/bjdv7n3-793

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 30/03/2021

Carlos Kennedy Tavares Lima

Doutorando em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC

Endereço: Av. Príncipe de Gales, 821 – Bairro Príncipe de Gales – Santo André - SP – Brasil CEP: 09060-650.

E-mail: carloslimatavares@uol.com.br

Modesto Leite Rolim Neto

Pós- Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – USP

Av. Dr. Arnaldo, 715 - Cerqueira César, São Paulo – SP – Brasil. CEP: 01246-904

E-mail: modesto.neto@ufca.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Medicina popular vem sendo utilizada no tratamento de diversas doenças, incluindo as mentais há bastante tempo. O desenvolvimento dessa poderosa ferramenta pode trazer inúmeros benefícios ao mundo, melhorando a forma de tratar pessoas acometidas de doenças mentais. **OBJETIVO:** Averiguar por meio de pesquisas de banco de dados sistemáticas, transparentes e reprodutíveis, evidências relevantes sobre produtos biofarmacêuticos avaliando sua equivalência para identificar sua eficácia e segurança quando comparados a drogas químicas no tratamento de doenças mentais. **METODOLOGIA:** Uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada nos bancos de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect. A busca foi elaborada com o descritor "doenças mentais" e com as palavras-chave "produtos biofarmacêuticos" e "biomoléculas". **RESULTADOS:** O gráfico da meta-análise mostra o efeito positivo no uso das substâncias mencionadas em doenças mentais com um efeito final de 5.12 (3.46 - 6.78), sendo este um resultado significativo para os dados analisados com $p = 0.049$. **CONCLUSÃO:** No presente estudo, os compostos naturais relatados vem sendo utilizados, há muitos anos, no tratamento de doenças mentais, o que confirma sua potencial atividade como produto biofarmacêutico.

Palavras-chave: Tratamento de doenças mentais. Etnofarmacologia. Estudos Genéticos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Popular medicine has been used to treat some diseases including mental disorders since the ancient times. The development of this powerful tool can bring to the actual world some benefits to improve the way of taking care of mental illnesses. **OBJECTIVE:** To ascertain through systematic, transparent and reproducible database

surveys relevant evidence on biopharmaceutical products evaluating their equivalence to identify their efficacy and safety when compared to chemical drugs in the treatment of Mental Disorders. **METHODS:** A systematic review with metaanalysis was performed on the databases PubMed, Scopus and Science Direct. The search was performed with the descriptor "mental disorders" and with the keywords "biopharmaceuticals" and "biomolecules". **RESULTS:** The metaanalysis of the chart demonstrates a positive effect for the use of the substances mentioned in mental disorders with a final effect of 5.12 (3.46 - 6.78) being a significant result for the data analyzed with $p = 0.049$. **CONCLUSION:** In this study, the reported natural compounds have been used for many years to treat mental disorders confirming their potential activity as biopharmaceuticals.

Keywords: Treatment of Mental Disorders. Ethnopharmacological. Genetic Study

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que 70% a 80% da população mundial confiam na medicina tradicional, geralmente ervas, para seus primeiros cuidados de saúde. Já foi observado, também, que um grande número de fármacos derivados de plantas são usados por índios. Muitas drogas modernas vêm sendo desenvolvidas, a partir da observação do uso da medicina tradicional, como aspirina, atropina, efedrina, digoxina, morfina, quinina, reserpina e tubocurarina. Das 350.000 espécies de plantas já identificadas até agora, cerca de 35.000 (alguns estimam até 70.000) são amplamente utilizadas como terapêuticos e menos de 0.5% dessas espécies têm sido investigadas (SHANKAR et al., 2013; FARNWORTH e SOEJARTO, 1991; COMER e DEBUS, 1996).

A maioria das doenças mentais, esquizofrenia e transtorno bipolar, afeta quase 2% da população adulta e são a maior causa de incapacidade. Na ausência de um entendimento claro dos processos patofisiológicos envolvidos, o diagnóstico é feito baseado em sintomas clínicos (isto é, delírios, alucinações, depressão e manias) e no próprio desenvolvimento da doença. Ambas ainda são associadas a morbidez e mortalidade prematura. As estatísticas são sóbrias: pessoas com doença mental severa morrem, em média, 25 anos antes do que pessoas não acometidas. Investigação intensa de estabilizadores de humor (como o lítio) e medicações anti-psicotrópicas (como haloperidol e clozapina) ainda necessitam uma melhor compreensão da etiologia ou do avanço no desenvolvimento de novas terapias, desencadeando melhores resultados (CORVIN, 2010).

Na busca por novos produtos terapêuticos para o tratamento da depressão, estudos de plantas medicinais contribuem significativamente para demonstrar efetividade farmacológica das diferentes ervas ou de suas prescrições. Depressão é um sério problema de saúde pública. É a maior causa de incapacidade, suicídio e transtornos físicos (GAO et

al., 2011; PEET et al., 1998). Essa desordem é prevalente em doenças psiquiátricas, as quais afetam 21% da população mundial (ZHOU et al., 2010; SCHECHTER et al., 2005; DAI et al., 2010; ZHAO et al., 2008).

Ansiedade está entre os tipos mais comuns de doenças mentais (KASPER et al., 2010) com uma prevalência anual de 17% e uma prevalência de vida de quase 25% nos EUA (KASPER et al., 2010 ; KESSLER et al., 1994). Apesar da alta prevalência, o transtorno de ansiedade é uma condição subdiagnosticada e uma pesquisa recente sobre saúde mental revelou que mais da metade dos pacientes acometidos de ansiedade não recebe o tratamento adequado (ANDREWS e CARTER, 2001).

As drogas farmacológicas mais comuns utilizadas no tratamento da depressão e ansiedade são inibidores de reabsorção de serotonina e benzodiazepinas (BANDELOW et al., 2008). Síndrome do X frágil, a causa mais comum de herança no retardo mental e de autismo, é causada por mutações no gene FMR1, que codifica a proteína de retardo mental no X frágil (FMRP) (WANG et al., 2012).

Medicações, como os antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores da reabsorção seletiva de serotonina, inibidores seletivos reversíveis de monoamina oxidase A (IRMAAs) e inibidores específicos de reabsorção de serotonina-noradrenalina são clinicamente empregados na terapia com drogas (ZHOU et al., 2010; FAVA, 2003). Eles, também, podem provocar uma variedade de efeitos adversos, incluindo toxicidade cardíaca, hipotensão, disfunção sexual, ganho de peso e problemas no sono (PARK et al., 2005).

Esta revisão pretende mostrar estudos relevantes sobre produtos biofarmacêuticos e inferir a equivalência no uso dessas biomoléculas, no tangente a eficácia e segurança quando comparados a drogas químicas no tratamento de doenças mentais, avaliando ainda se existem moléculas cuja ação está relacionada ao tratamento, cura ou mitigação das diferentes enfermidades mentais. Considerando os efeitos colaterais causados pela prescrição de drogas comuns, é de fundamental importância a substituição por produtos naturais, que apresentam menos problemas de segurança com parâmetros equivalentes ou até mesmo melhores de eficácia.

2 MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise e metassíntese de artigos sobre produtos biofarmacêuticos utilizados como drogas para tratar, curar ou mitigar as diferentes doenças mentais publicados em bancos de dados eletrônicos previamente

selecionados. Uma busca na literatura foi conduzida nos bancos de dados on-line PubMed, Scopus e ScienceDirect,

Os seguintes termos foram utilizados na busca nos bancos de dados:

- 1) Biopharmaceuticals (Keyword);
- 2) Biologics (keyword);
- 3) Mental Disorders (Medical Subject Headings [MeSH]).

A análise dos artigos seguiu critérios de elegibilidade previamente determinados. A pesquisa foi conduzida em 3 fases: 1 e 3, 2 e 3 em cada banco de dados.

Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade: (1) publicações escrita em língua inglesa; (2) estudos envolvendo o uso de produtos biofarmacêuticos em doenças mentais; (3) artigos originais com texto completo disponível no Portal de Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), uma biblioteca virtual conectada ao Ministério da Educação Brasileiro de conteúdo restrito a usuários cadastrados; (4) estudo observacional prospectivo ou retrospectivo (descritivo ou analítico, exceto estudos de caso), experimental ou quase experimental. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos com outros desenhos, como estudos de caso, série de casos, revisões de literatura e comentários; (2) estudos não-originais, incluindo editoriais, revisões, prefácios, comunicações curtas e cartas ao editor.

A meta-análise foi calculada por tamanho de efeito com modelo randômico. A distribuição das amostras analisadas também foi observada. Todos os cálculos e gráficos foram gerados no Programa Stata 14.0.

3 RESULTADOS

Inicialmente, a estratégia de pesquisa supracitada resultou em 339 referências. Após pesquisar, no título e resumo das citações recuperadas, por elegibilidade baseada nos critérios de inclusão, 319 artigos foram excluídos e 20 artigos foram recuperados integralmente e incluídos na amostra final (**Figura 1**)

Figura 1- Diagrama mostrando seleção de estudos para a revisão

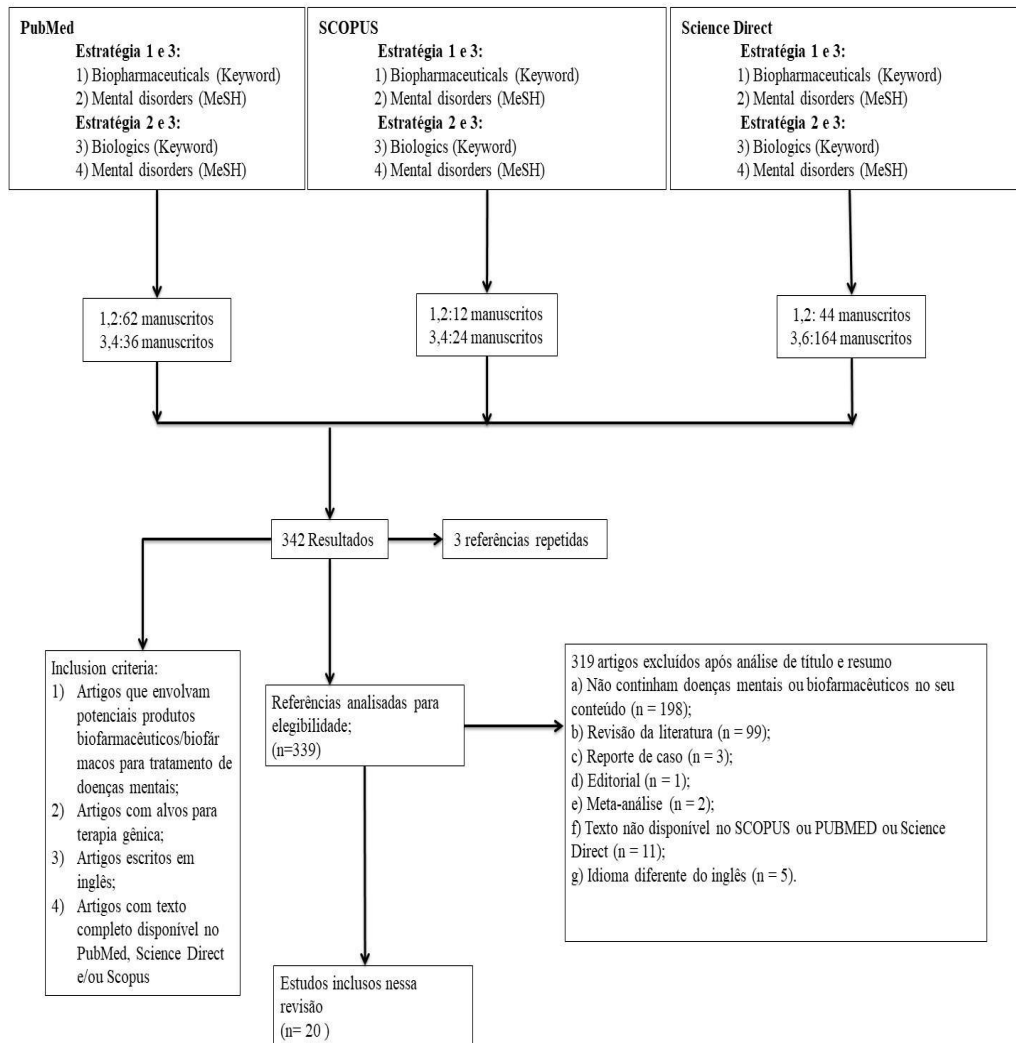


Figura 1. Diagrama mostrando seleção de estudo para esta revisão
Abreviações: MeSH, Medical Subject Headings

A **Tabela 1** mostra uma visão geral de todos os estudos incluídos na amostra final e de todos os elementos de dados usados no processo de análise de dados. Os 20 estudos foram distribuídos em quatro categorias determinadas previamente, a citar: plantas mundialmente relevantes (KUMAR et al., 2013; MCKENNA et al., 2011; GAO et al., 2011; ZHOU et al., 2010; KASPER et al., 2010; TERANISHI et al., 2013; YAMAGUCHI et al., 2012; SARRIS et al., 2013; KNÖLER, 2012; BISONG, BROWM e OSIM, 2010) (dez estudos); Relação entre mecanismos de ação de potenciais produtos biofarmacêuticos e suas doenças relacionadas (KUMAR et al., 2013; UMEZU, 2012; MCKENNA et al., 2011; DAI et al., 2010; KASPER et al., 2010; TERANISHI et al., 2013; YAMAGUCHI et al., 2012; SARRIS et al., 2013; KNÖRLE, 2012) (nove estudos); Comparação entre produtos biofarmacêuticos e outras drogas bem estabelecidas no mercado (KUMAR et al., 2013; UMEZU, 2012; KASPER et al., 2010; TERANISHI et al., 2013; YAMAGUCHI et al., 2012) (nove estudos); Variações genéticas e perspectivas de terapia gênica relacionadas a desordens mentais (CORVIN, 2010; WANG et al., 2012; SARRIS et al., 2013; HOPE et al., 2013; TOST et al., 2013; UNTERNAEHRER et al., 2012; CAMACHO-GARCIA et al., 2012) (sete estudos).

Tabela 1- Gráfico de matriz representativa da síntese de dados

Autores	Revista	Amostra	Principais achados
Kumar et al. (2013)	Chinese Journal of Natural Medicines	60 ratos	Os extratos metanólicos (200 e 400 mg · kg ⁻¹) da raiz, caule, folha e planta inteira de <i>Stachys tibetica Vatke</i> e diazepam (DZ) aumentaram significativamente o tempo gasto e o número de entradas no braço aberto (** P < 0,01), enquanto diminuiram o tempo gasto e o número de entradas no braço fechado. Esses parâmetros aliados ajudaram a avaliar o potencial ansiolítico de <i>Stachys tibetica Vatke</i> . Os resultados justificam fortemente o uso desta planta para o tratamento da ansiedade.
Yamaguchi et al. (2012)	Journal of Ethnopharmacology	Ratos machos da linhagem Wistar /ST	Esses achados sugeriram que o yokukansan tem efeitos ansiolíticos em comportamentos tipo-ansiedade induzidos tanto pelo medo inato quanto pelo medo dependente da memória.
Gao et al. (2011)	Journal of Ethnopharmacology	56 ratos machos da linhagem Sprague-Dawley	A diferença significativa no perfil metabólico foi observada a partir do grupo modelo em comparação com o grupo de dose de fármaco usando a Análise de Componentes Principais (ACP), indicando o efeito de recuperação de YYS em ratos com Estresse crônico Imprevisível Moderado (UCMS).
Bisong, Brown e Osim (2010)	Journal of Ethnopharmacology	90 camundongos machos da linhagem CD-1	O extrato de casca de raiz de <i>Rauwolfia vomitoria</i> produziu melhores efeitos comportamentais com menor distorção na coordenação motora quando comparado à clorpromazina e, portanto, tem um grande potencial como agente antipsicótico alternativo em comparação com a clorpromazina.

Kasper et al. (2010)	International Clinical Psychopharmacology	221 adultos sofrendo de transtorno de ansiedade.	Preparação de óleo de Lavandula, o silexano, é eficaz e seguro para o alívio de transtorno de ansiedade não especificado de outra forma. Tem um efeito ansiolítico clinicamente significativo e alivia a ansiedade relacionada ao sono perturbado.
Dai et al. (2010)	Journal of Ethnopharmacology	48 machos da linhagem Sprague-Dawley	Em termos de efeito antidepressivo, a dose elevada de xiaoyaosan foi a dose mais eficaz e a amitriptilina foi igual à dose média de xiaoyaosan, como demonstrado pela estratégia de metabolômica e testes de comportamento.
Zhou et al. (2010)	Pharmacology, biochemistry, and behavior.	Camundongos machos da linhagem Kunming	Foi demonstrado que a administração aguda e sub-crônica de extratos de <i>Fructus Akabiae</i> produziu efeitos tipo-antidepressivo. Os resultados sugerem que os extratos de <i>Fructus Akebiae</i> exercem atividade antidepressiva.
Guilmatre et al. (2009)	Archives of General Psychiatry	28 loci candidatos	Variação no número de cópia (CNVs) recorrentes ou sobrepostas foram encontradas nos casos em 39,3% dos loci selecionados. A frequência coletiva de CNVs nestes loci é significativamente aumentada em casos de autismo, em casos de esquizofrenia e em casos de retardo mental em relação aos controles ($P < 0,001$, $P = 0,01$ e $P = 0,001$, respectivamente, Fisher teste exato). A significância individual ($P = 0,02$ sem correção para testes múltiplos) foi alcançada por associação entre o autismo e uma deleção de 350 kilobases localizada em 22q11 e abrangendo os genes <i>PRODH</i> e <i>DGCR6</i> .
McKenna et al (2011)	Journal of Ethnopharmacology	Aproximadamente 300 espécies Amazônicas	Noventa e uma amostras apresentaram $\geq 60\%$ de inibição da atividade de ligação do radioligante em ensaios de receptor; 135 amostras apresentaram atividade agonista ou antagonista (ou ambas) em ensaios funcionais
Teranishi et al (2013)	Journal of Clinical Psychopharmacology.	90 pacientes com demência	A contagem total de Neuropsiquiatria em Inventário Nacional de Enfermagem diminuiu em todos os 3 grupos de medicamentos, sem diferenças significativas entre os grupos. Os valores do Mini Exame do Estado Mental e Medida de Independência Funcional não mudaram significativamente. Valores na escala dos sintomas extrapiramidais induzidos por fármacos não mudaram nos grupos de yokukansan e fluvoxamina, mas aumentaram significativamente no grupo da risperidona. Risperidona, yokukansan e fluvoxamina foram igualmente eficazes no tratamento da BPSD em pacientes idosos. No entanto, o yokukansan ou fluvoxamina para BPSD mostrou um perfil mais favorável na tolerabilidade em comparação com a risperidona.
Knorle (2012)	Journal of Neural Transmission	Extratos de <i>S.scardica</i>	Os valores de EC50 estavam na faixa de 30-40 lg / ml. A inibição do transportador de serotonina humano pelo extrato de metanol foi ainda mais eficaz (EC50 1,4 lg / ml). Combinando o extrato de <i>Sideritis</i> etanólico e fluvoxamina resultou em uma mudança para a esquerda da curva concentração-resposta da fluvoxamina.
Umezu (2012)	Phytotherapy research: PTR	20 óleos essenciais derivados de plantas (OEs)	Os óleos essenciais de hortelã e camomila exibiram efeitos semelhantes aos estimulantes do SNC; ou seja, aumentaram a taxa de resposta (número de transporte / min) da resposta de evasão. Linden também aumentou a taxa de resposta, no entanto, o efeito não era dependente da dose. Em contrapartida, OEs de laranja, toranja e cipreste apresentaram efeitos tipo-depressivos no SNC; isto é, eles diminuíram a taxa de resposta da resposta de evasão. Os óleos essenciais de eucalipto e rosa diminuíram a taxa de evasão (número de respostas de evasão / número de testes de evasão) sem afetar a taxa de resposta, indicando que podem

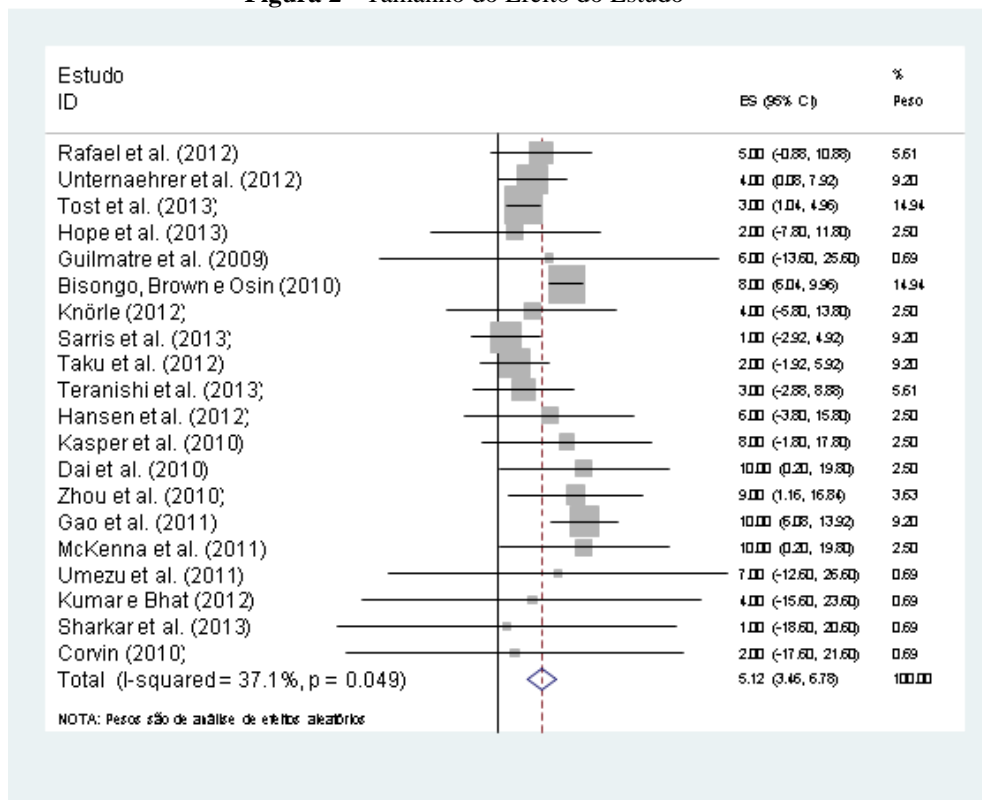
exibir alguns efeitos de atuação do SNC. Os óleos essenciais de outras 12 plantas, incluindo o zimbro, o patchouli, o gerânio, o jasmim, a sálvia claria, o neroli, a lavanda, o limão, o ylang-ylang, o niaouli, o vetivert e o frankincenso não tiveram efeito na resposta de evasão em camundongos.

Hope et al. (2013)	Schizophrenia Research		322 pacientes com espectro da esquizofrenia e transtorno bipolar	Após o controle de fatores de confusão, IL-1Ra e TNF-R1 foram associados independentemente com Avaliação Global do Funcionamento (GAF) e significativamente correlacionados com a escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) negativos e positivos, respectivamente. Além disso, IL-1Ra foi associado à escala de ajuste pré-mórbido e sTNF-R1 com número de hospitalizações e episódios psicóticos. O fator Von Willebrand (VWf) foi significativamente correlacionado com episódios psicóticos, osteoprotegerina (OPG) com hospitalizações e IL-6 com histórico de psicose. A análise de regressão linear mostrou que GAF permaneceu associada com sTNF-R1 e IL-1Ra com PANSS, depois de controlar as outras medidas clínicas.
Tost et al. (2013)	Neuropsychopharmacology		85 adultos caucasianos saudáveis	Um estudo anterior de genética de imagens é consistente com os efeitos complexos do polimorfismo de BDNF Val66Met na estrutura do cérebro humano e pode servir para gerar hipóteses sobre a variação na microestrutura da substância branca em transtornos mentais associados a esta variante.
Wang et al. (2012)	Molecular brain		Neurônios ACC de ratos adultos superexpressam do mutante CREB dominante ativo.	O CREB contribui para a regulação da proteína do retardo mental do X frágil.
Unternaehrer et al. (2012)	Nature Psychiatry	Transl	76 adultos—43 mulheres e 33 homens—com idade entre 61 e 67 anos	Eles encontraram diferentes estágios de metilação do DNA no OXTR ao comparar a medida do estresse pré-stress, pós-estresse e 90 min após.
Corvin (2010)	Cell adhesion & Migration		28 genes CAM	ASDs e distúrbios psicóticos podem envolver a etiologia molecular sobreposta, onde uma acumulação de pequenos efeitos de muitas variantes de risco genético comuns ou mutações altamente penetrantes induzem a desconectividade neuronal ao interromper a função CAM.
Sharkar et al. (2013)	Journal of Herbs		111 plantas medicinais pertencendo a 62 famílias	As avaliações da atividade etnomedicinal relatada indicaram que essas espécies de plantas podem potencialmente levar à descoberta de novos compostos de interesse farmacológico.
Camacho-Garcia et al. (2012)	Neurobiology of Disease	of	86 casos com autismo e retardo mental e 200 controles	Foi relatada a identificação de quatro novas mutações independentes que afetam posições próximas em duas regiões do gene/proteína. Essas mutações cosegregam com diferentes transtornos psiquiátricos além do autismo e retardo mental, como psicose e transtorno de déficit de atenção / hiperatividade.
Sarris et al. (2013)	Journal of Clinical Psychopharmacology.		75 participantes com TAG e sem comorbidade em transtorno de humor	Kava padronizado pode ser uma opção de curto prazo moderadamente efetiva para o tratamento do transtorno da ansiedade generalizada (TAG). Além disso, os polimorfismos específicos do transportador GABA parecem modificar potencialmente a resposta ansiolítica ao kava.

Entre os 20 estudos, alguns foram referenciados em mais de uma categoria. A categorização dos estudos teve como objetivo uma melhor qualidade organizacional da revisão sistemática e não obriga cada artigo a ser referenciado apenas em sua respectiva categoria.

Uma análise da **Figura 2** demonstra um efeito positivo do uso das substâncias mencionadas em doenças mentais com um efeito final de 5,12 (3,46 - 6,78), sendo um resultado significativo para os dados analisados com $p = 0,049$.

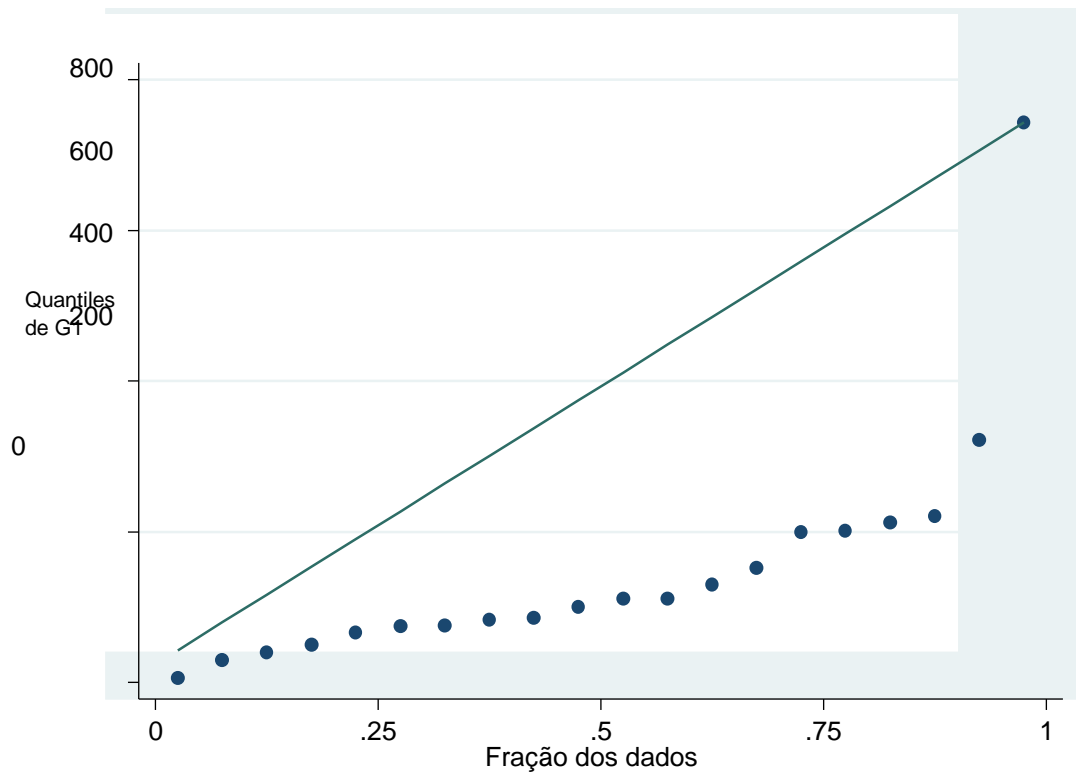
Figura 2 - Tamanho do Efeito do Estudo



Nota: Evidência quantitativa de meta-análise.

A análise permite demonstrar uma distribuição linear das amostras entre os grupos para aplicação dos componentes reportados. As **figuras 3, 4, 5** demonstram um melhor pareamento das amostras analisadas.

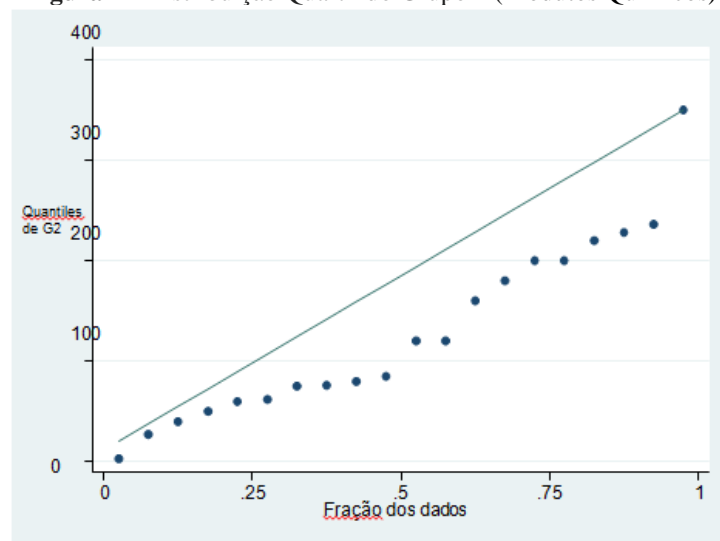
Figura 3 - Distribuição Quartil do Grupo 1 (Produtos Biofarmacêuticos)



Nota: Evidência quantitativa de meta-análise.

Analisado a distribuição de quartis das amostras foi verificado que há significativa homogeneidade entre as frações de 25% e 75% o que representa critério considerável para realização da meta-análise

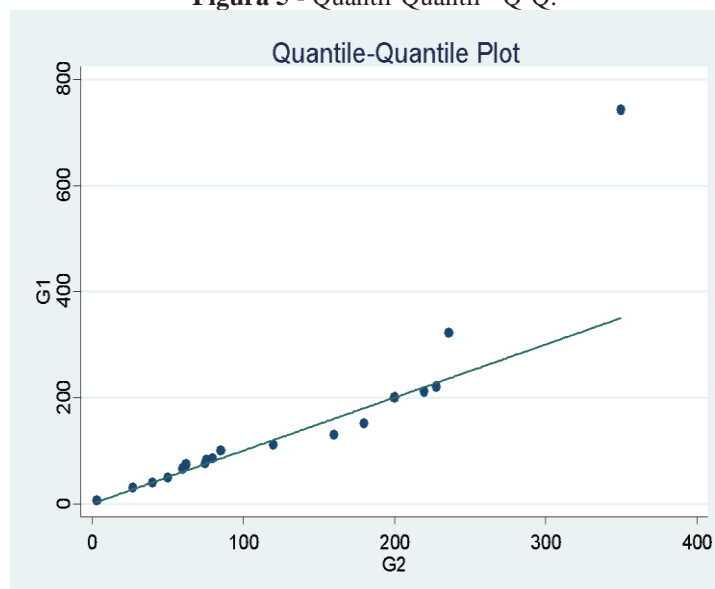
Figura 4 - Distribuição Quartil do Grupo 2 (Produtos Químicos)



Nota: Evidência quantitativa de meta-análise

Na **figura 4** foi possível verificar que no grupo 2 também há homogeneidade entre as distribuições de amostras corroborando com a perspectiva da meta-análise para sumarização quantitativa da análise.

Figura 5 - Quantil-Quantil - Q-Q.



Nota: Evidência quantitativa de meta-análise.

Quando analisado conjuntamente os dois grupos é possível verificar pela **figura 5** que a linearidade entre os grupos analisados o que permite uma melhor distribuição de dados e diminuição de resultados com algum grau de viés fundamentado em diferenças não correspondes entre amostras o que sugere também a normalidade estatística dos dados.

4 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos demonstram que OEs de lavanda (UMEZU, 2012), camomila romana (UMEZU, 2012; ROSSI et al., 1988), néroli (UMEZU, 2012; CARVALHO-FREITAS e COSTA, 2002) e sândalo (UMEZU, 2012; BUCHBAUER et al., 1993) podem exibir efeitos depressivos no SNC, enquanto OEs de limão (KOMORI et al., 1995), jasmin (TSUCHIYA et al., 1992), alecrim (KOVAR et al., 1987) e sálvia (WAKE et al., 2000) podem exibir efeitos estimulantes no SNC (UMEZU, 2012).

Yokukansan melhorou a absorção de glutamato e inibiu morte neuronal induzida por glutamato de forma dose-dependente, exibindo, assim uma função neuroprotetora através da melhoria da disfunção de astrócitos. Aparentemente, proteção de células neuronais via absorção de glutamato pode estar envolvida nos mecanismos de yokukansan

(TERANISHI et al, 2013). Porém, yokukansan produziu efeitos ansiolíticos mediados por receptores de 5-HT1A no medo adquirido (YAMAGUCHI et al, 2012).

Os extratos de partes diferentes de *Stachytibetica* tiveram efeitos ansiolíticos diferentes, e os efeitos podem ser por causa da presença de classes diferentes de componentes químicos e variações de suas concentrações. Outra razão para tais efeitos pode ser devido a ações de sinergismo e antagonismo e competência em receptores do tipo benzodiazepínicos, serotoninínicos, GABA, dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos e histamínicos, entre outros (KUMAR et al., 2013, MCKENNA et al., 2011, GRAY e ROTH, 2007).

Óleo de lavanda potencializou a ligação de GABA aos receptores GABA_A em oócitos de *Xenopus* (KASPER et al., 2010) e mostrou atividade espasmolítica em preparações de músculo liso de íleo de cobaias (DAI et al., 2010).

Numerosos modelos *in vivo* e *in vitro* sugerem vários mecanismos que kava pode mediar um amplo espectro de ações psicofarmacológicas a partir de seus componentes psicoativos, conhecidos como kavalactonas. Essas ações incluem bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, liberação excitatória reduzida de neurotransmissor a partir do bloqueio de canais de cálcio, aumento da ligação de ligantes ao receptor de ácido F-aminobutírico (GABA) tipo A, inibição reversível de monoamina oxidase B, inibição de ciclooxigenase e reabsorção neuronal reduzida de dopamina e noradrenalina (SARRIS et al., 2013; LAPORTE et al., 2011).

Recentemente, os efeitos de preparações de *Sideritis* no sistema nervoso central tem ganhado foco em pesquisas. Extratos aquosos e alcoólicos de *S. scardica* se mostraram agir como inibidores de reabsorção de monoaminas triplas *in vitro*, inibindo a absorção de serotonina, noradrenalina e dopamina pelos seus transportadores respectivos. Esses achados abrem novas perspectivas para o potencial uso de extratos de *S. scardica*, já que as indústrias farmacêuticas têm feito esforços consideráveis para desenvolver inibidores de reabsorção de monoaminas triplas quimicamente definidos (KNÖLER, 2012).

5 CONCLUSÃO

Muitas plantas têm sido usadas como fontes de biomoléculas que podem ser utilizadas como produtos biofarmacêuticos para tratar, curar ou mitigar doenças mentais. Vários biomarcadores têm sido relacionados a doenças mentais de acordo com o seu nível e gravidade da doença, como sTNF-R1 e IL-1Ra (PEET et al., 1998). Esses marcadores podem ser alvo de biológico que poderiam ajudar a manter o nível normal dessas

moléculas. Além disso, muitos genes foram sugeridos como assinaturas de doenças mentais, potencialmente abrindo caminhos para terapia genética ou terapias baseadas na manutenção do perfil epigenético normal em humanos.

REFERÊNCIAS

ANDREWS, Gavin; CARTER, Gregory L. What people say about their general practitioners' treatment of anxiety and depression. **The Medical Journal of Australia**, v. 175, p: S48-S51, 2001. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/11556437>>.

BANDELOW, B. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders-first revision. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 9, n. 4, p: 248-312, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/15622970802465807>>.

BISONG, Sunday Agba; BROWN, Richard; OSIM, Eme Effiom. Comparative effects of Rauwolfiavomitoria and chlorpromazine on locomotorbehaviour and anxiety in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.132, n. 1, p: 334-339, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.045>>.

BUCHBAUER, Gerhard. et al. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n. 6, p: 660-664, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jps.2600820623>>.

CAMACHO-GARCIA, Rafael J. et al. Mutations affecting synaptic levels of neurexin-1 β in autism and mental retardation. **Neurobiology of Disease**, v. 47, n. 1, p: 135-143, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.031>>.

CARVALHO-FREITAS, Maria Isabel Roth; COSTA, Mirtes. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil of *Citrus aurantium* L. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 12, p: 1629 -1633, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1248/bpb.25.1629>>.

COMER, M.; DEBUS, E. A partnership: Biotechnology, biopharmaceuticals and biodiversity. In: DI CASTRI, F; YOUNNES, T. **Biodiversity. Scienceand Development**. Oxford: CAB International, 1996, p: 488-499.

CORVIN, Aiden P. Neuronal cell adhesion genes. **Cell Adhesion & Migration**, v. 4, n. 4, p: 511-514, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.4161/cam.4.4.12460>>.

DAI, Yuntao. et al. Metabolomics study on the anti-depression effect of xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, n. 2, p: 482-489, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.016>>.

FARNWORTH, Norman R.; SOEJARTO, D. D. Global importance of medicinal plants. In: AKERELE, O.; HEYWOOD, V.; SYNGE, H. **The Conservation of Medicinal Plants**. New York: Cambridge University Press, 1991, p. 25-51.

GAO, Xiaoxia. et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p: 690-699, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.024>>.

GRAY, John A.; ROTH, Bryan L. Molecular targets for treating cognitive dysfunctions in schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 33, n. 5, p: 1100-1119, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm074>>.

HOPE, Sigrun. et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophrenia Research**, v. 145, n. 1, p: 36-42, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.023>>.

KASPER, Siegfried. 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. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 25, n. 5, p: 277-287, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833b3242>>.

KESSLER, Ronaldo C. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 51, n. 1, p: 8-19, 1994. Disponível em: <[10.1001/archpsyc.1994.03950010008002](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002)>.

KNÖRLE, Rainer. Extracts of *Sideritis scardica* as triple monoamine reuptake inhibitors. **J Neural Transm**, v. 119, n. 12, p: 1477-1482, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00702-012-0824-9>>.

KOMORI, Teruhisa. et al. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. **European Neuropsychopharmacology**, v. 5, n. 4, p: 477- 480, 1995. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0924-977X\(95\)80007-O](https://doi.org/10.1016/0924-977X(95)80007-O)>.

KOVAR, K. A. et al. Blood levels of 1,8-cineol and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. **Planta Medica**, v. 53, n. 4, p: 315-318, 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-2006-962725>>.

KRUEGER, Dilja D.; BEAR, Mark F. Toward fulfilling the promise of molecular medicine in fragile X syndrome. **Annu Review of Medicine**, v. 62, p: 411-429, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-med-061109-134644>>.

KUMAR, Dinesh Zulfiqar Ali Bhat, Vijender Kumar et al. "Anti-anxiety activity of *Stachys tibetica* Vatke". **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 11, n. 3, p: 240-244, 2013. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60022-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60022-9)>.

LAPORTE, E. et al. Neurocognitive effects of kava (*Piper methysticum*): a systematic review. **Human Psychopharmacology**, v. 26, n. 2, p: 102-111, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/hup.1180>>.

MCKENNA, Dennis J. et al. Receptor screening technologies in the evaluation of Amazonian ethnomedicines with potential applications to cognitive deficits. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p: 475-492, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.12.037>>.

OBERLANDER, Tim. F. et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. **Epigenetics**, v. 3, n. 2, p: 97-106, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>>.

PARK, II Yeong. et al. Interaction between cardiac caldesmon and drugs with known cardiotoxicity. **Molecular Pharmacology**, v. 67, n. 1, p: 97-104, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/mol.104.005744>>.

SARRIS, Jerome. et al. Kava in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 33, n. 5, p: 643-648, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318291be67>>.

SCHECHTER, Lee E. et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. **NeuroRx**, v. 2, n. 4, p: 590-611, 2005. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1602%2Fneurorx.2.4.590>>.

SHARKAR, Priyanka. et al. Ethnomedicinal importance of the plants in villages in Kushtiasad and Mirpurupozila, Bangladesh. **Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants**, v. 19, n. 4, p: 401-417, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10496475.2013.818606>>.

TERANISHI, Mika. et al. Efficacy and Tolerability of Risperidone, Yokukansan, and Fluvoxamine for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Blinded, Randomized Trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 33, n. 5, p: 600- 607, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31829798d5>>.

THOERINGER, CK. et al. The GABA transporter 1 (SLC6A1): a novel candidate gene for anxiety disorders. **Journal of Neural Transmission**, v. 116, n. 6, p: 649-657, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00702-008-0075-y>>.

TOST, Heike. et al. Effects of the BDNF Val66Met Polymorphism on White Matter Microstructure in Healthy Adults. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 3, p: 525-532, 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/npp2012214>>.

TSUCHIYA, T. et al. Effects of olfactory stimulation with jasmine and its component chemicals on the duration of pentobarbital-induced sleep in mice. **Life Sciences**, v. 50, n. 15, p: 1097-1102, 1992. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90346-Q](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90346-Q)>.

WAKE, George. et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 69, n. 2, p: 105-114, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00113-0)>.

WANG, Hansen. et al. Roles of CREB in the regulation of FMRP by group I metabotropic glutamate receptors in cingulate cortex. **Molecular Brain**, v. 5, v 27, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1756-6606-5-27>>.

WANG, Tao; BRAY, Steven M.; WARREN, Stephen T. New perspectives on the biology

of fragile X syndrome. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 22, n. 3, p: 256-263, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.02.002>>.

WU, D. et al. Cyclooxygenase enzyme inhibitory compounds with antioxidant activities from Piper methysticum (kava kava) roots. **Phytomedicine**, v. 9, n. 1, p: 41-47, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1078/0944-7113-00068>>.

YAMAGUCHI, Taku. et al. Anxiolytic effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, via serotonin 5-HT1A receptors on anxiety-related behaviors in rats experienced aversive stress. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, n. 2, p: 533-539, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.007>>.

ZHAO, X. et al. Effect of a traditional Chinese medicine preparation Xindi soft capsule on rat model of acute blood stasis: a urinary metabonomics study based on liquid chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 873, n. 2, p: 151-158, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.08.010>>.

ZHOU, Dan. et al. Antidepressant effect of the extracts from FructusAkebiae. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 94, n. 3, p: 488-495, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.11.003>>