

## **Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico**

**Rodrigo Francisco de Sousa<sup>i</sup>**

**Ykaro Richard Oliveira<sup>ii</sup>**

**Iana Bantim Felício Calou<sup>iii</sup>**

**Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol11ed1.327>**

### **Resumo**

Estima-se que 10-30% da população mundial sofra de ansiedade. Essa doença se manifesta por sensações de mal-estar psíquico, traduzidos por uma variedade de perturbações somáticas relacionadas à hiperatividade autonômica. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos mais relevantes da ansiedade, dos seus tratamentos e das perspectivas de abordagens terapêuticas advindas das plantas medicinais. A indústria farmacêutica dispõe de um grande arsenal terapêutico para a ansiedade, não obstante, sua maioria é constituída por fármacos que atuam de forma poderosa sobre o Sistema Nervoso Central, gerando inúmeros efeitos adversos em seus usuários. Dessa forma, a busca por alternativas mais seguras e efetivas encontra nas plantas medicinais uma fonte promissora, sendo grande a variedade de plantas usadas com esse propósito, onde a maioria delas já passou por testes pré-clínicos, no entanto, estes devem ser complementados com testes clínicos a fim de atestar a segurança e a eficácia das mesmas. Foi percebido que a maioria das ervas medicinais devidamente testadas podem servir como alternativas aos ansiolíticos tradicionais em pacientes que não conseguem adesão à terapia convencional, entretanto, merecem destaque a *Piper methysticum* G. Forster e as plantas do gênero *Passiflora*, sendo essas bastante utilizadas e de eficácia comprovada, logo, a bioprospecção molecular objetivando a descoberta de novas drogas ansiolíticas tem ganhado impulso uma vez que a busca por terapias alternativas e/ou complementares está em franca ascensão por aqueles que padecem de distúrbios do humor e de ansiedade.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais. Propriedades ansiolíticas. Testes da atividade ansiolítica.

### **Anxiety: general aspects and treatment with focus on plants with anxiolytic potential**

#### **Abstract**

It is estimated that 10-30% of the world population suffering from anxiety. This disease cause feelings of psychic malaise, translated by a variety of somatic disorders related to autonomic hyperactivity. In this context, the aim of this study was to perform a literature review of the most relevant aspects of anxiety, treatments and the prospects for therapeutic approaches arising from medicinal plants. There many drugs aimed at treating anxiety, however, are mostly

composed of substances that act powerfully on the central nervous system, causing numerous adverse effects on its users. Thus, the search for safer and effective alternatives has found in medicinal plants a promising source, with great variety of plants used for this purpose, where most of them have been through pre-clinical trials, however, these should be complemented with clinical trials to demonstrate the safety and effectiveness. It was noticed that the herbal medicines properly tested could be used as alternatives to traditional anxiolytics in patients who cannot join the conventional therapy. However, *Piper methysticum* G. Forster and genre plants *Passiflora* are widely used with your effect proven, so, the molecular biopanning used in the discovery of new anxiolytic drugs has gained strength because search therapies alternative and complementary for people suffering from mood disorders and anxiety.

**Keywords:** Anxiolytic properties. Medicinal plants. Tests of anxiolytic activity.

**Recebido em 06/07/2017 Aceito em 18/12/2017**

## **Introdução**

O estilo de vida imposto pela atual sociedade capitalista pós-moderna gera aflições e inseguranças que refletem na qualidade de vida dos indivíduos, os tornando cada vez mais preocupados em seguir o padrão de alta eficiência difundido no mundo como única alternativa à sobrevivência. Neste contexto, problemas psicológicos emergem de forma cada vez mais frequente em pessoas que não conseguem se identificar e/ou adequar ao padrão atual de comportamento, gerando crises de ansiedade com gravidade variada.

O termo ansiedade provém do grego *Anshein*, que significa oprimir, sufocar. Angústia ou ansiedade são termos correlatos, que exprimem a experiência subjetiva e são sempre associadas a manifestações de sintomas corporais. Esse transtorno acompanha a maior parte das pessoas no processo existencial. (BARROS et al., 2003).

A etnobotânica e a etnofarmacologia, importantes no resgate de saberes tradicionais desde a antiguidade, geram conhecimento voltado para a utilização sustentável dos recursos naturais e estão diretamente ligados com o mercado fitoterápico (ZARDO et al., 2017), não distante, frente ao crescente emprego da farmacoterapia para os transtornos de ansiedade, a demanda por tratamentos alternativos tem aumentando muito, uma vez que as terapias disponíveis apresentam vários efeitos colaterais para seus usuários (ARGYROPOULOS;

NUTT, 1999) e, desse modo, as plantas medicinais são frequentemente apresentadas como alternativa ao uso de psicofármacos (SOARES et al., 2017).

No tocante à avaliação das propriedades ansiolíticas das plantas medicinais, usualmente, são realizados testes em modelos animais de ansiedade, sendo os animais expostos a estímulos externos (exteroceptivos) ou internos (interoceptivos) capazes de causar ansiedade em humanos ou comportamentos defensivos em animal. Respostas produzidas por tais estímulos e que são antagonizadas por ansiolíticos são interpretadas como análogas à ansiedade (LACERDA, 2006).

Trabalhos que objetivem o esclarecimento da ansiedade, seus tratamentos e perspectivas são importantes devido ao caráter de crescimento inexorável no número de pessoas acometidas pela mesma. Além disso, ao delimitar o tema dessa revisão de literatura, levou-se em consideração a grande relevância em compreender os principais aspectos envolvidos nessa desordem psiquiátrica, para que assim seja possível oferecer informações mais objetivas às pessoas que convivem diariamente com esse problema. Portanto, o objetivo desse artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos mais relevantes da ansiedade, dos seus tratamentos e das perspectivas de abordagens terapêuticas advindas das plantas medicinais.

## **Material e Métodos**

O estudo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica com base descritiva, por meio do levantamento de informações disponíveis nos bancos de dados: *Lilacs-Bireme* (bancos de dados sobre a América-Americana da Saúde e Ciências Biológicas), MEDLINE / *Index Medicus* (*Medical Literature Analysis and Retrieval Sistema Online*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), *PubMed* (mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina), BDTD (Biblioteca Digital Brasileiro de Teses e Dissertações), *ScienceDirect*, além de livros de referência na área. Os termos chaves empregados para busca foram: ansiedade, atividade sedativa e ansiolítica, tratamentos para ansiedade, fármacos ansiolíticos, plantas medicinais, plantas ansiolíticas e modelos experimentais de ansiedade. Os equivalentes a esses termos em inglês também foram usados como termos chaves.

Durante a realização do trabalho foram selecionados múltiplos documentos e artigos compreendendo os diversos aspectos envolvidos direto ou indiretamente com a ansiedade, seus

tratamentos, as plantas com potencial ansiolítico e os testes usados na avaliação de atividade sedativa e ansiolítica.

## **Resultados e Discussão**

### *Aspectos gerais e fisiopatológicos da ansiedade*

A ansiedade é uma experiência emocional em função da previsão de situações futuras ou em presença de situações consideradas como desagradáveis para o indivíduo (CRUZ et al., 2010). Trata-se de um sentimento vago e desagradável de medo e apreensão que é caracterizado por tensão, falta de conforto e intensa aflição (CASTILLO et al., 2000).

É considerada como uma reação natural e fundamental para a autopreservação. Contudo, pode ter repercussões negativas para o indivíduo, se for excessiva e de prolongada duração, pois em vez de contribuir para o confronto da situação que a causa, limita, dificulta ou impossibilita a sua capacidade de adaptação (CLAUDINO; CORDEIRO, 2016). A ansiedade é considerada uma patologia quando se manifesta de forma exagerada e/ou desproporcional ao estímulo ansiogênico (SOARES et al., 2017).

Nesse sentido, é correto afirmar que a ansiedade patológica está associada a baixos níveis de qualidade de vida, bem como a notórias deficiências sociais, educacionais e ocupacionais (MULULO et al., 2012). A desordem da ansiedade é considerada a doença mental mais comum em todo o mundo, sendo o diagnóstico psiquiátrico mais corrente em todo o globo, afligindo entre 10-30% da população (BADGUJAR; SURANA, 2010; NETTO et al., 2009). Além disso, a mesma é considerada um significativo problema de saúde pública, acometendo um vasto segmento da população e ocasionando grandes gastos relacionados direta ou indiretamente com os cuidados inerentes à doença (BALLENGER, 2000).

A ansiedade é expressa organicamente por sensação de mal-estar psíquico, traduzido por uma variedade de perturbações somáticas como as cardiorrespiratórias e as gástricas. (BARROS et al., 2003). É uma desordem psiquiátrica cuja etiologia ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que as emoções, tanto as dentro do quadro da normalidade quanto as patológicas, manifestam-se em diferentes domínios psicológicos (cognitivo, afetivo, comportamental) e fisiológicos (neurovegetativo, neuroendócrino) (GRAEFF, 2007). Muitos são os sistemas neuroanatômicos e funcionais que estão associados à neurobiologia da ansiedade, como por exemplo o sistema límbico, responsável por produzir os componentes

afetivos do estímulo e, conseqüentemente, ativar os sistemas endócrino e autônomo (KIM; GORMAN, 2005).

Por meio de pesquisas realizadas com animais foi possível indicar que estados similares aos da ansiedade são mediados por estruturas como a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal, o *locus coeruleus* e a matéria cinzenta periaquedutal, sendo mediado por, pelo menos, três sistemas de neurotransmissores centrais – noradrenérgico, serotoninérgico e GABAérgico (GABA), sendo sistemas são profundamente afetados por compostos farmacológicos que apresentam ação ansiolítica (NARDI et al., 2012). Além destes, evidências atuais apontam o envolvimento de outros sistemas atuando na fisiopatologia do transtorno da ansiedade, como o glutamatérgico e vias neuroendócrinas, como eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e o fator de liberação de corticotrofina, que são ativados pela ansiedade antecipatória. (KENT et al., 2002; KIM; GORMAN, 2005; GRAEFF, 2007).

#### *Tratamento farmacológico para a ansiedade*

Os principais grupos de fármacos usados para tratar esse distúrbio são: representantes dos benzodiazepínicos, buspirona, fármacos antagonistas dos receptores *beta*-adrenérgicos (em geral usados para tratar os sintomas físicos da ansiedade), zolpidem e fármacos variados, como hidrato de cloral, meprobamato e metaquala (ARGYROPOULOS et al., 2000).

De acordo com Rang et al., (2011), deve ser enfatizado que o tratamento dos transtornos da ansiedade, em geral, envolve abordagens psicológicas, assim como o tratamento com medicamentos. É importante ressaltar que outros tipos de fármacos, além dos acima citados, costumam ser usados para o tratamento da ansiedade, como os antidepressivos e, por vezes, os antipsicóticos, além de tratamentos com fitoterápicos (ANDREATINI et al., 2001).

Os benzodiazepínicos (BZD) compõe a classe de fármacos mais importante no tratamento dos estados de ansiedade (RANG et al., 2011). A atividade ansiolítica dos BZD se deve a sua ligação com receptores próprios (receptores BZD ou ômega) localizados no complexo receptor BZD/receptor GABA<sub>A</sub>/canal de cloro, facilitando a ação do GABA que é um importante e abundante neurotransmissor inibitório no sistema nervoso dos mamíferos, possibilitando assim, a hiperpolarização celular pelo aumento do influxo de Cl<sup>-</sup>, ocasionando efeitos inibitórios no sistema nervoso (ANDREATINI et al., 2001, ROSENBAUM, 2005). No entanto, embora os benzodiazepínicos apresentem conhecidos benefícios, seus efeitos colaterais

são proeminentes, incluindo sedação, amnésia anterógrada, prejuízos de cognição e funções motoras hábeis, além de provocarem tolerância e dependência (BADGUJAR; SURANA, 2010; BALDESSARINI, 2001; STAHL, 2000).

A buspirona, por sua vez, é a primeira de uma classe de drogas ansiolíticas, as azapironas, sendo o único fármaco dessa classe comercializado no Brasil. Duas hipóteses têm sido propostas com o objetivo de elucidar seu mecanismo de ação: (1) atuação nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (auto-receptores), diminuindo a frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico; e (2) atuação como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos, competindo com a serotonina por esses receptores e, conseqüentemente, diminuindo sua ação (ANDREATINI et al., 2001). Este fármaco, diferente dos benzodiazepínicos, é desprovido dos riscos de dependência, entretanto tem um espectro de eficácia mais limitado e um retardo no início de ação quando comparado aos com os outros tratamentos. Os principais efeitos adversos derivados do uso de buspirona são náuseas, vertigem, cefaléia e, ocasionalmente, nervosismo e excitação (SCHMITT, 2005; ANDREATINI et al., 2001).

#### *Modelos animais para teste da atividade ansiolítica de plantas medicinais*

Os modelos animais de ansiedade são muito convenientes como ferramentas para a identificação de compostos ansiolíticos e dos aspectos envolvidos na etiologia dos distúrbios psiquiátricos (BARBOSA; LIMA, 2016). Os roedores dividem muitas características com os seres humanos, como níveis anatômicos, celulares, bioquímicos e moleculares. Possuem também funções cerebrais, como ansiedade, fome, ritmos circadianos, agressão, memória, comportamento sexual dentre outros (MEER; RABER, 2005). Estes modelos são de grande valia uma vez que são elaborados na tentativa de replicar características e sintomas de ansiedade experimentados pela espécie humana (BALEOTTI, 2017).

Na ansiedade, as variáveis que podem ser observadas e medidas em animais são as respostas comportamentais e fisiológicas elicitadas após a exposição de situações ansiogênicas sob condições laboratoriais controladas (STEIMER, 2011).

Os testes comportamentais mais utilizados para acessar a atividade ansiolítica de algumas drogas são: o teste da movimentação espontânea, da barra giratória *rota rod*, do labirinto em cruz elevado (*plus maze*), da potencialização do tempo de sono induzido por barbitúricos, do campo aberto, da placa perfurada (*hole board*), da interação social e o da caixa claro/escuro (ALMEIDA, 2006).

O teste da movimentação espontânea tem como objetivo investigar a ação excitatória ou a depressora de uma droga sobre o sistema nervoso central, uma vez que as excitatórias aumentam a ambulação no animal durante o teste e as depressoras a diminuem (PIMENTA, 2014), já o da barra giratória *rota rod* se consiste em colocar os roedores sobre uma barra giratória a uma velocidade constante e verificar a capacidade dos mesmos em manter-se em equilíbrio sobre ela e, assim, medir o efeito de relaxamento muscular ou de incoordenação motora dos animais produzidas por substâncias com propriedades ansiolíticas (ALMEIDA, 2006). O teste do labirinto em cruz elevado (*plus maze*) caracteriza-se por colocar o animal em um labirinto elevado do solo formado por dois braços fechados por paredes e dois abertos, analisando-se a frequência de entradas e o tempo gasto em cada tipo de braço, e outros comportamentos como deslocamento, levantar-se, esticar-se, etc. Considera-se a porcentagem da preferência (entradas e tempo gasto) pelos braços abertos e pelos fechados um índice fidedigno de ansiedade: quanto maiores os níveis de ansiedade, menor a porcentagem de entradas nos braços abertos e de tempo gasto nos mesmos (MARTINEZ, 2005). No teste de potencialização do tempo de sono induzido por barbitúricos, por sua vez, se analisa a atividade ansiolítica de uma substância usando o conceito de que quando duas drogas têm o mesmo efeito farmacológico elas se somam, efeito conhecido como sinergismo, de modo que as substâncias ansiolíticas prolongam o tempo de sono dos animais (ALMEIDA, 2006).

Quanto aos demais testes, no do campo aberto, o animal é colocado em um aparelho de arena circular bem iluminada, circundada por uma parede e confrontado com a novidade do ambiente, assim, são avaliados seus comportamentos como locomoção (número de linhas cruzadas no chão da arena pelo animal), frequência de levantamentos (*rearings*), tempo de autolimpeza (*grooming*), defecação e tempo gasto para deixar a área central (RAMOS et al., 1997, LISTER, 1990, PRUT; BELZUNG, 2003, CAROLA et al., 2002), já no da placa perfurada (*hole board*), coloca-se o animal em uma caixa quadrada de acrílico transparente com alguns orifícios e se observa a atividade de mergulho (*head dippings*), que é uma ação inversamente proporcional ao estado de “ansiedade” do animal (ALMEIDA, 2006).

Sobre os dois últimos testes mencionados, o da interação social se caracteriza por pares de animais colocados em arenas (cada par em uma arena) e então é medido o tempo necessário para que esses animais comecem a desenvolver alguma atividade considerada como interação social ativa, sendo esse procedimento firmado na observação de que quanto mais expostos os animais fiquem a ambientes novos e iluminados, maior a sua tendência em ter uma diminuição

ou mesmo uma completa inibição de sua interação com outros animais (ALMEIDA, 2006). Já o teste da caixa claro/escuro constitui-se de uma caixa contendo dois compartimentos, um escuro e um iluminado, interligados por uma abertura divisória, na caixa claro/escuro, as substâncias ansiolíticas induzem um aumento nos comportamentos executados na parte clara. Um aumento na transição entre o ambiente claro e escuro, sem um aumento na locomoção espontânea, é considerado reflexo da atividade ansiolítica (BOURIN; HASCÖET, 2003).

Não obstante seja possível uma observação utilizando um único teste, opta-se, na maioria dos casos, pela realização de baterias de testes que envolvam diferentes estímulos ansiogênicos, uma vez que a união de resultados pode oferecer uma descrição mais completa e segura sobre os perfis individuais de comportamento (VAN GAALEN; STECKLER, 2000).

#### *Plantas com potencial ansiolítico*

A utilização de plantas com algum fim medicinal possui registro em diferentes épocas da humanidade, sendo utilizadas de forma empírica pelas mais diversas populações, tornando-se uma questão cultural que permanece até nos dias de hoje. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população mundial utilizam a medicina tradicional como recurso para atender suas necessidades básicas de saúde, uma vez que seu acesso é mais fácil e menos oneroso (NÓBREGA et al., 2017).

O uso da fitoterapia por grande parte da população se dá em virtude de os medicamentos sintéticos apresentarem elevado custo, tornando-os menos acessíveis, além de serem mais agressivos ao organismo (NÓBREGA et al., 2017). Deste modo, as plantas medicinais são utilizadas pela população como forma alternativa ou complementar aos medicamentos sintéticos tendo um importante papel na saúde mundial (CALIXTO, 2005). Atualmente, os produtos naturais constituem a principal fonte para o desenvolvimento de novos fármacos, sendo que 30% dos fármacos disponíveis são de origem natural, onde os fitoterápicos representam cerca de 25% dos medicamentos prescritos e destes, 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semissintéticos. Para se dimensionar a amplitude da medicina natural, pode-se citar como exemplo a terapia oncológica, onde 60% dos medicamentos usados nela são derivados de plantas (VENDRUSCOLO, 2017).

Sob essa perspectiva, vale salientar a grande importância da bioprospecção molecular na obtenção de novos fármacos, uma vez que a química de produtos naturais sempre mostrou um

papel relevante para o desenvolvimento de biprodutos (e não apenas fármacos, mas também cosméticos e fragrâncias), dado a diversidade estrutural e grupos funcionais presentes em milhares de substâncias que compõem a biodiversidade terrestre. Consoante a isso está a grande quantidade de medicamentos no mercado mundial, inspirados nos produtos naturais, como antitumorais, ou fármacos para o tratamento de doenças cardíacas ou do sistema nervoso central (SNC) ou da diabetes, anti-inflamatórios e antivirais (BOLZANI, 2016).

Vários fármacos, provenientes de diversas classes terapêuticas, apresentam eficácia no manejo do transtorno de ansiedade. Entretanto, a maioria deles apresenta inconvenientes efeitos adversos, o que impulsiona a busca por novas substâncias ansiolíticas (FAUSTINO et al., 2010). Dentro desse contexto a pesquisa com produtos naturais com potencial ansiolítico é uma fonte importante para obtenção de moléculas com atividade farmacológica, inclusive sobre o Sistema Nervoso Central, mecanismos de ação diferentes dos atuais e, possivelmente, com uma melhor relação risco/benefício (CALIXTO, 2001; GARGANO, 2007).

Hoje em dia há um grande número de plantas medicinais cujo potencial terapêutico tem sido avaliado em diversos modelos animais e cujos mecanismos de ação têm sido investigados através de ensaios neuroquímicos. Estes estudos têm fornecido informações úteis para o desenvolvimento de novas farmacoterapias a partir dessas plantas para o tratamento dos distúrbios da ansiedade (SOUSA et al., 2008). A seguir, são apontadas algumas das principais plantas estudadas quanto ao seu potencial ansiolítico:

#### *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae)

Popularmente conhecida como burrito ou aloísia, esta espécie é uma planta aromática amplamente distribuída em regiões subtropicais da América do Sul sendo utilizada pela população devido às suas propriedades sedativas e hipnóticas. Nos estudos pré-clínicos, a aloísia apresentou efeito ansiolítico desprovido de efeito sedativo, este último só observado em doses mais elevadas, o que torna seu potencial especialmente interessante visto que a sedação consiste no pior entrave da terapia ansiolítica. O efeito desta planta foi avaliado a partir de seu extrato hidroalcoólico e os animais tratados não apresentaram alteração na atividade locomotora (campo aberto) tampouco na coordenação (*rota rod*), não obstante apresentou aumento no número de entradas nos braços abertos do *plus maze* assim como seu tempo de permanência no mesmo (HELLIÓN-IBARROLA et al., 2006).

*Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae)

No Brasil esta planta é popularmente conhecida como louro ou louro canela, ela apresenta um fruto do qual foram isolados alguns alcalóides, do tipo alcanoides, chamadas de riparinas I, II e III. A estes alcalóides é atribuído o potencial ansiolítico da espécie. Os três tipos de riparinas, quando administradas por via oral ou intraperitoneal em camundongos, e estes, ao serem submetidos aos testes do *hole board* e do *rota rod* confirmaram o potencial ansiolítico atribuído à espécie e de apresentarem propriedades ansiolíticas sem, contudo, provocar sedação. Dessa forma, constituem ótimas opções a serem estudada mais detalhadamente em estudos clínico para tratamento da ansiedade (SOUSA et al., 2005; SOUSA et al., 2007).

*Panax quinquefolius* L. (Araliaceae)

Conhecida por ginseng americano, esta espécie é um dos fitoterápicos mais utilizados em todo o mundo, sua raiz tem sido usada por mais de 2000 anos para desenvolver memória e aprendizagem, tratar depressão, fadiga, diabetes e prevenir os efeitos debilitantes da idade. Saponinas isoladas desta planta apresentaram efeito ansiolítico em animais quando estes foram submetidas ao teste do *plus maze*, da caixa o claro/escuro, do *hole board* e por fim, diminuiu o tempo de luta no teste de agressividade induzido pelo isolamento. Além desses efeitos, as saponinas desta planta não apresentaram efeito sedativo na locomoção. Assim, em vista a esses fatos, pode-se concluir que esta planta apresenta efeito ansiolítico e com efeitos colaterais menores que os observados nos benzodiazepínicos clássicos (WEI et al., 2007).

*Protium heptaphyllum* (Aubl.) March (Burseraceae)

A espécie *Protium heptaphyllum*, popularmente conhecida como almécega, é encontrada na região Amazônica, em vários estados do Brasil e países da América do Sul. Esta espécie exsuda uma resina oleosa e amorfa que é usada na medicina popular como analgésico, cicatrizante e expectorante (OLIVEIRA, 2005).

Da casca do caule da *P. heptaphyllum* foram isolados dois triterpenos pentacíclicos, *alfa* e *beta*-amirina. A mistura desses dois triterpenos apresentou, no teste do *plus maze*, efeitos ansiolíticos, já no teste do campo aberto essa mistura mostrou que apresenta efeito

sedativo, entretanto, não teve alteração no teste do *rota rod* mostrando que não houve relaxamento muscular nos animais. Os efeitos dos testes, *plus maze* e campo aberto, foram revertidos pelo flumazenil (antagonista dos efeitos hipnóticos, sedativos e da inibição psicomotora provocados pelos benzodiazepínicos) sugerindo que o efeito ansiolítico e sedativo da mistura de triterpenos da *P. heptaphyllum* são mediados pelo sistema GABAérgico (ARAGÃO et al., 2006).

#### *Erythrina velutina* Willd. e *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth. (Fabaceae)

A planta *Erythrina velutina*, conhecida popularmente como mulungu, é encontrada nas regiões semi-áridas do nordeste brasileiro, enquanto a *Erythrina mulungu* é nativa do sudeste brasileiro. Essas plantas são utilizadas popularmente no tratamento da insônia e outras desordens do sistema nervoso central (AGRA et al., 2007; AGRA et al., 2008).

Um estudo mostrou que o extrato hidroalcoólico de *E. velutina*, quando administrado cronicamente em camundongos causou efeito ansiolítico e amnésico quando estes foram submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado (RAUPP et al., 2008). Além disso, o extrato aquoso de *E. velutina* apresentou efeito sedativo e ações bloqueadoras musculares em altas doses (DANTAS et al., 2004; VASCONCELOS et al., 2004).

Alcalóides isolados das flores de *E. mulungu* apresentaram efeito ansiolítico no teste da caixa do claro/escuro (FLAUSINO et al. 2007a, b). Além disso, tanto no tratamento agudo (ONUSIC et al., 2002), quanto no tratamento crônico (ONUSIC et al., 2003), o extrato hidroalcoólico da inflorescência de *E. mulungu*, mostrou efeito ansiolítico, relacionado com um comportamento defensivo, associado ao tratamento da ansiedade generalizada (SOUSA et al., 2008).

#### *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae)

Estudos pré-clínicos já demonstraram o efeito ansiolítico do *G. biloba*. Conjugados ácidos, extraídos com clorofórmio e metanol demonstraram atividade ansiolítica nos testes do campo aberto, *plus maze* e interação social (SATYAN et al., 1998).

Já foi observado que, quando os sintomas emocionais estão relacionados ao estresse, o extrato de *G. biloba* pode melhorar o humor, apresentando atividade antidepressiva (DE FEUDIS; DRIEU, 2004).

Um estudo clínico duplo cego comparado com placebo do extrato padronizado de *G. biloba* foi conduzido por Woelk (2007) pelo período de quatro semanas, envolvendo pacientes com transtorno de ansiedade generalizada e com transtorno do ajustamento com humor ansioso. Nesse experimento, o extrato da planta provocou uma melhora sensível nos pacientes ansiosos, sendo que o mesmo não foi observado naqueles que fizeram uso apenas de placebo.

Também no trabalho de Woelk (2007), percebeu-se que ao final do tratamento os pacientes tratados com o extrato ainda não apresentavam melhora significativa da ansiedade sendo necessária a replicação deste estudo por um período maior de tratamento e com a inclusão de uma droga padrão (benzodiazepínico, buspirona ou antidepressivo). O extrato foi bem tolerado pelos participantes do estudo, com efeitos adversos discretos (sintomas gastrintestinais e queda da pressão arterial). Outro aspecto interessante é que, apesar do grande uso de extrato de *G. biloba* para outras indicações, não existe relatos de dependência ou síndrome de abstinência.

#### *Matricaria recutita* L. (Asteraceae)

A *M. recutita*, sinônimo de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert e *Chamomilla courrantiana* (DC.) C. Koch, é conhecida popularmente por camomila, camomila-romana, matricária, maçanilha e suas flores secas são utilizadas como sedativo (AGRA et al., 2008; LORENZI; MATOS, 2008; ROSSATO et al., 2012). Relatórios vagos e pequenos ensaios clínicos randomizados documentam um papel significativo da camomila no tratamento da ansiedade, embora os mecanismos de tais ações ansiolíticas permaneçam obscuros (EL-ALFY et al., 2017).

Um estudo clinica duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, para verificação do efeito ansiolítico da *M. recutita* conduzido por Amsterdam et al. (2009), comparou o extrato padronizado de camomila com placebo durante oito semanas em pacientes com transtorno de ansiedade generalizado leve e moderado. O extrato mostrou significativa eficácia nos pacientes tratados se assemelhando muito aos índices atingidos com o tratamento padrão. Mesmo com resultados animadores, deve-se levar em consideração que no estudo não foram incluídos

pacientes com distúrbios de ansiedade grave, demandando então um novo estudo para inclusão dos mesmos.

### *Piper methysticum* G. Forster (Piperaceae)

Popularmente chamada como kava-kava, esta espécie é consumida em uma bebida psicoativa tradicionalmente utilizada no Pacífico Sul, conhecida por suas propriedades tranquilizantes e efeitos ansiolíticos. Extratos feitos a partir das raízes da planta apresentam efeitos sedativos e ansiolíticos leves no homem. Não obstante, estudos experimentais que validem o uso popular são escassos. No teste do *plus maze*, o extrato de kava-kava (120-240 mg/kg, p.o) quando comparado ao diazepam (15 mg/kg, p.o) não apresentou diferença, sugerindo o efeito ansiolítico da planta (REX et al., 2002).

O efeito sinérgico da *P. methysticum* com o diazepam já foi testado e se observou um aumento de sedação dos ratos que receberam kava-kava (10 mg/kg, p.o) e diazepam (5 mg/kg, p.o). O estudo também mostrou que a planta não altera a coordenação motora (no teste do *rotarod*) e que a associação é benéfica ao fígado (níveis séricos de TGO – transaminase glutâmica oxalacética – e TGP – transaminase glutâmica pirúvica) e rim (níveis séricos de creatinina) pois inibe as alterações provocadas pelo uso prolongado do diazepam (RASHA et al., 2013)

Esta espécie é a que apresenta maior número de testes controlados envolvendo humanos com algum transtorno de ansiedade. O estudo conduzido por Connor e Davidson (2002), a despeito de incluir poucos pacientes (18-19 por grupo) e de ter durado por apenas 1 mês, pôde observar melhora dos pacientes tratados com relação ao grupo placebo. Outro viés encontrado no estudo foi a ausência de um grupo de pacientes que recebessem a terapia padrão utilizada para os transtornos de ansiedade para avaliar corretamente os pacientes que não obtiveram resposta importante ao tratamento e aqueles hiper-responsivos ao placebo.

Outro teste, duplo-cego, desenvolvido por Boerner et al. (2003), comparou o efeito da planta ao opipramol e à buspirona e durou 8 semanas. O número de paciente neste estudo foi adequado, cerca de 42 pacientes por grupo. O tratamento estatístico dos dados não apresentou diferença entre os grupos, indicando semelhança entre a eficácia dos tratamentos utilizados, não obstante, o estudo contou com o viés da ausência de um grupo placebo. Após oito semanas de tratamento, nenhum paciente apresentou sinais de abstinência ao tratamento.

### *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae)

A valeriana está incluída em quase todos os produtos fitoterápicos apresentados como tranquilizantes e indutores do sono. Os produtos podem conter o material em pó da planta, mas, mais comumente, o extrato seco é utilizado, algumas vezes padronizado a um nível mínimo de constituintes específicos (HOUGHTON, 1999).

Mesmo sendo amplamente utilizada para o tratamento de diversas formas de ansiedade, tanto na sua forma bruta, como na forma de infusões, ou na fitoterapia, a planta não apresenta estudos consistentes com relação a este efeito. Estudos pré-clínicos mostram que um extrato de valeriana e passiflora (5, 10 e 20 mg/kg, v.o) não apresentam efeito agudo em sinais de ansiedade/medo em ratos, não obstante esse efeito surja após o décimo quinto dia e sempre com doses mais elevadas (300 ou 600 mg/kg, v.o) (OTOBONE et al., 2005).

Um estudo clínico piloto controlado por placebo realizado por Andreatini e colaboradores (2002) apresentou várias falhas de delineamento não podendo ser conclusivo. Nele comparou-se o extrato de *V. officinalis* com o placebo e com o diazepam (6,5 mg) em pacientes ansiedade generalizada. Os tratamentos duraram quatro semanas. Não foi observada diferença significativa entre os três grupos, sendo que ao final do tratamento todos os grupos apresentaram redução significativa da ansiedade em relação ao basal.

Embora estes resultados não sejam conclusivos quanto ao efeito ansiolítico da *V. officinalis*, eles reforçam a importância da inclusão dos três grupos, pois a ausência do grupo placebo poderia levar à conclusão da eficácia do extrato testado ser similar à droga padrão e, portanto, ele ter efeito ansiolítico. Novos estudos com metodologia mais acurada devem ser realizados para que o efeito ansiolítico da planta seja comprovado (ANDREATINI et al., 2002).

### Plantas do gênero *Passiflora* L. (Passifloraceae)

O gênero *Passiflora* tem sido exaustivamente estudado no que concerne ao seu potencial ansiolítico (SOUSA et al., 2008). O uso mais corrente de utilização das espécies de *Passiflora* na medicina popular é como sedativo e tranquilizante, comum a vários países (CONRADO et al., 2003).

Segundo Provensi (2007), as espécies do gênero *Passiflora* para as quais mais existem dados experimentais relativos à investigação da atividade central na medicina popular são *P. actinia* Hooker, *P. alata* Curtis, *P. edulis* Sims, *P. incarnata* L. e *P. quadrangularis* L.

Dentre essas espécies citadas, merece destaque a *P. incarnata*, devido ao maior número de estudos quanto à ação central. De acordo com Dhawan et al. 2001, um extrato metanólico de *P. incarnata*, apresentou efeito ansiolítico na dose de 125 mg/kg, via oral em modelos experimentais de ansiedade. Já um estudo com o extrato hidroetanólico dessa mesma espécie, administrado oralmente na dose de 250 mg/kg em camundongos, diminuiu a hipermotilidade induzida por anfetamina e prologou o tempo de sono induzido por barbitúricos (CAPASSO; SORRENTINO, 2005).

Na cultura popular, esta planta se encontra diretamente relacionada ao efeito ansiolítico/sedativo, no entanto, apenas um teste clínico foi realizado com a *P. incarnata* em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. O estudo realizado por Akhondzadeh et al. (2001) comparou o efeito da passiflora com o oxazepam (30 mg) por 4 semanas. Cada grupo apresentava 16 pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos, indicando o efeito ansiolítico da planta. Deve-se considerar, entretanto, as limitações metodológicas do estudo como tempo reduzido de tratamento, número inadequado de pacientes por grupos e ausência de placebo, o que diminui a validade do estudo devendo haver novos estudos com melhor delineamento metodológico (FAUSTINO et al., 2010).

### **Considerações Finais**

A ansiedade patológica consiste na antecipação ou interpretação errada dos indivíduos no que concerne a perigos potenciais, tendo impacto direto na vida pessoal e social dos acometidos. A compreensão da patologia consiste em pré-requisito mínimo para o desenvolvimento de fármacos que ajudem efetivamente a melhora na qualidade de vida dos pacientes, diminuindo os sintomas da doença, sem, contudo, inserir ao seu cotidiano reações adversas muitas vezes incapacitantes.

Atualmente a busca por novas moléculas com potencial ansiolítico está sendo direcionada por duas ciências, as quais seriam a etnobotânica e a etnofarmacologia, ambas consideram o conhecimento empírico da população a respeito do potencial terapêutico das plantas. A bioprospecção molecular objetivando a descoberta de novas drogas ansiolíticas tem

ganhado impulso uma vez que a busca por terapias alternativas e/ou complementares está em franca ascensão por aqueles que padecem de desordens do humor e de ansiedade.

Além disso, a maioria das ervas medicinais devidamente testadas podem servir como alternativas aos ansiolíticos tradicionais em pacientes que não conseguem adesão à terapia convencional devido ao perfil de efeitos adversos que estes apresentam por, muitas vezes, serem restritivos à vida normal. Além de políticas encorajadoras nas universidades que culminem com o patenteamento de plantas ansiolíticas para o desenvolvimento de novos fármacos por meio de testes clínicos, é necessário que as pesquisas sejam mais amplas, envolvendo subtipos de ansiedade cada vez mais comuns na sociedade como o estresse pós-traumático e o transtorno obsessivo-compulsivo para que se possa garantir um perfil de utilização mais amplo para o agente a ser desenvolvido.

### Referências

- AGRA, M. de F.; SILVA, K. N.; BASÍLIO, I. J. L. D.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18(3): 472-508.
- AGRA, M. F.; FRANÇA, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 17: 114-140.
- AKHONDZADEH, S.; NAGHAVI, H. R.; VAZIRIAN, M.; SHAYEGANPOUR, A.; RASHIDI, H.; KHANI, M. 2001. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, 26(5): 363-367.
- ALMEIDA, R. N. 2006. **Psicofarmacologia - Fundamentos Práticos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 357p.
- AMSTERDAM, J. D.; LIY, S.; ROCKWELL, K.; MAO, J. J.; SHULTS, J. 2009. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (Chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 29(4): 378-382.
- ANDREATINI, R.; SARTORI, V. A.; SEABRA, M. L.; LEITE, J. R. 2002. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. **Phytotherapy Research**, 16(7): 650-654.
- ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; ZORZETTO FILHO, D. 2001. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 23(4): 233-242.

- ARAGÃO, G. F.; CARNEIRO, L. M.; JUNIOR, A. P.; VIEIRA, L. C.; BANDEIRA, P. N.; LEMOS, T. L.; VIANA, G. S. 2006. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 85(5): 827-834.
- ARGYROPOULOS, S. V.; SANDFORD, J. J.; NUTT, D. J. 2000. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: pharmacological treatments of anxiety. **Pharmacology & Therapeutics**, 88(3): 213-227.
- ARGYROPOULOS, S. V.; NUTT, D. J. 1999. The use of benzodiazepines in anxiety and the other disorders. **European Neuropsychopharmacology**, 9(6): 407-412.
- BADGUJAR, V. B.; SURANA, S. J. 2010. Anxiolytic effects of *Dolichandrone falcata* Seem., Bignoniaceae, stem-bark in elevated plus maze and marble burying test on mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 20(5): 773-780.
- BALDESSARANI, R. J. 2001. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Anxiety Disorders. In: HARDMAN, J. G. & LIMBIRD, L. E. (Ed) **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. Nova York: McGraw-Hill, p. 447-483.
- BALEOTTI, M. E. 2017. **Efeito sistêmico da buprenorfina na modulação de comportamentos defensivos relacionados com o transtorno da ansiedade generalizada e com o pânico**. Dissertação (Mestrado em Biociências), Universidade Estadual Paulista. 99f.
- BALLENGER, J. C. 2000. Anxiety and Depression: Optimizing Treatments. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2(3): 71-790.
- BARBOSA, D. F.; LIMA, C. F. D. 2016. Efeitos do exercício físico em comportamentos relacionados com a ansiedade em ratos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 22(2), 122-125.
- BARROS, A. L. B. L.; HUMEREZ, D. C.; FAKIH, F. T.; MICHEL, J. L. M. 2003. Situações geradoras de ansiedade e estratégias para seu controle entre enfermeiras: estudo preliminar. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. 11(5): 585-592.
- BOERNER, R. J.; SOMMER, H.; BERGER, W.; KUHN, U.; SCHMIDT, U.; MANNEL, M. 2003. 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**. 10(4): 38-49.
- BOLZANI, V. S. 2016. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. **Ciência e Cultura**, 68(1): 04-05.
- BOURIN, M.; HASCOËT, M. 2003. The mouse light/dark box test. **European Journal of Pharmacology**, 463(3): 55-65.
- CALIXTO, J. B. 2001. Estudo Farmacológico Pré-Clínico de Plantas Mediciniais. In: YUNES, R. A. & CALIXTO, J. B. (Org) **Plantas Mediciniais sob ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, p. 77-99.
- CALIXTO, J. B. 2005. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal review. **Journal of Ethnopharmacology**, 100: 131-134.

- CAPASSO, A.; SORRENTINO, L. 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kawa kawa and *Passiflora* extracts combination. **Phytomedicine**, 12(1): 39-45.
- CAROLA, V.; D'OLIMPIO, F.; BRUNAMONTI, E.; MANGIA, F.; RENZI, P. 2002. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behavior in inbred mice. **Behavioral Brain Research**, 134(2): 49-57.
- CASTILLO, A. R. G. L.; RECONDO, R.; ASBAHR, F. R.; MANFRO, G. 2000. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 22(2): 20-23.
- CLAUDINO, J.; CORDEIRO, R. 2016. Níveis de ansiedade e depressão nos alunos do curso de licenciatura em enfermagem. O caso particular dos alunos da Escola Superior de Saúde de Portalegre. **Millenium-Journal of Education, Technologies and Health**, 32:197-210.
- CONNOR, K. M.; DAVIDSON, J. R. 2002. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. **International Clinical Psychopharmacology**, 17(4): 185-188.
- CONRADO, D. J.; FRONZA, T.; PAIVA, R. M.; DRESCH, A. P.; GEREMIAS, D.; FENNER, R.; VIANA, A. F.; RATES, S. M. K. 2003. Aspectos químicos, farmacológicos e emprego terapêutico do gênero *Passiflora* (Maracujá). **Revista Afargos**, 15: 14-19.
- CRUZ, C.; PINTO, J.; ALMEIDA, M.; ALELUIA, S. 2010. Ansiedade nos estudantes do ensino superior. Um estudo com estudantes do 4º ano do curso de licenciatura em enfermagem da Escola Superior de Saúde de Viseu. **Millenium**, 223-242.
- DANTAS, M. C.; OLIVEIRA, F. S.; BANDEIRA, S. M.; BATISTA, J. S.; SILVA JR. C. D.; ALVES, P. B.; ANTONIOLLI, A. R.; MARCHIORO, M. 2004. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, 94(1): 129-133.
- DE FEUDIS, F. V.; DRIEU, K. 2004. "Stress-alleviating" and "vigilance-enhancing" actions of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). **Drug Development Research**, 62(1): 1-25.
- DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. 2001. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneus. **Journal of Ethnopharmacology**, 78(2): 165-170.
- EL-ALFY, A. T.; MANLIMOS, K.; PATEL, N.; KENDREK, J.; ABOURASHED, E. 2017. Phytopharmacological Evaluation of Chamomile (*Matricaria recutita*) for Indirect Modulation of the Endocannabinoid System. **The FASEB Journal**, 31(1): 580-580.
- FAUSTINO, T. T.; ALMEIDA, R. B.; ANDREATINI, R. 2010. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 32(4): 429-436.
- FLAUSINO, O. A. JR.; PEREIRA, A. M.; DA SILVA, B. V.; NUNES-DE-SOUZA, R. L. 2007a. Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted to animal models of anxiety. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 30(2): 375-378.
- FLAUSINO, O. JR.; SANTOS, L. D. E. A.; VERLI, H.; PEREIRA, A. M.; BOLZANI, V. D. A. S.; NUNES-DE-SOUZA, R. L. 2007b. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. **Journal of Natural Products**, 70(1): 48-53.

- GARGANO, A. C. 2007. **Estudo da atividade ansiolítica e sedativa do óleo essencial das cascas de frutos de espécies do gênero Citrus**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Universidade Estadual Paulista, 79f.
- GRAEFF, F. G. 2007. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 29: 3-6.
- HELLIÓN-IBARROLA, M. C.; IBARROLA, D. A.; MONTALBETTI, Y.; KENNEDY, M. L.; HEINICHEN, O.; CAMPUZANO, M.; TORTORIELLO, J.; FERNÁNDEZ, S.; WASOWSKI, C.; MARDER, M.; DE LIMA, T. C.; MORA, S. 2006. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 105(3): 400-408.
- HOUGHTON, P. J. 1999. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. **Journal of Pharmacology**, 51(5): 505-512.
- KENT, J. M.; MATHEW, S. J.; GORMAN, J. M. 2002. Molecular targets in the treatment of anxiety. **Biological Psychiatry**, 52(10): 1008-1030.
- KIM, J.; GORMAN, J. 2005. The psychobiology of anxiety. **Clinical Neuroscience Research**, 4(5): 335-347.
- LACERDA, G. F. M. L. 2006. **Ansiedade em modelos animais: efeito de drogas nas dimensões extraídas da análise fatorial**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Paraná, 74f.
- LISTER, G. 1990. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, 46(6): 321-340.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. 2002. **Plantas medicinais no Brasil : nativas e exóticas**. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, p. 484.
- MARTINEZ, R.; GARCIA, A. M. B.; MORATO, S. 2005. Papel da luminosidade do biotério no comportamento do rato no labirinto em cruz elevado. **Estudos de Psicologia**, 10(2): 239-245.
- MEER, P. V.; RABER, J. 2005. Mouse behavioural analysis in systems biology. **Biochemical Journal**, 389(3): 593-610.
- MULULO, S. C.; MENEZES, G. B.; VIGNE, P.; FONTENELLE, L. F. 2012. A review on predictors of treatment outcome in social anxiety disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 34(1): 92-100.
- NARDI, A. E.; FONTENELLE, L. F.; CRIPPA, J. A. S. 2012. Novas tendências em transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 34(1): 5-6.
- NETTO, S. M.; WARELA, R. W. B.; FECHINE, M. F.; QUEIROGA, M. N.; QUINTANS-JÚNIO, L. J. 2009. Anxiolytic-like effect of *Rauvolfia ligustrina* Willd: ex Roem. & Schult., Apocynaceae, in the elevated plus-maze and hole-board tests. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 19(4): 888-892.
- NÓBREGA, J. S.; DA SILVA, F. D. A.; BARROSO, R. F.; CRISPIM, D. L.; OLIVEIRA, C. J. A. 2017. Avaliação do conhecimento etnobotânico e popular sobre o uso de plantas medicinais junto a alunos de graduação. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental**, 11(1), 07-13.

- OLIVEIRA, F. de A. 2005. **Estudo das propriedades farmacológicas da resina de *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. e de seus principais constituintes, mistura de alfa e beta amirina**. Tese (Doutorado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 279f.
- ONUSIC, G. M.; NOGUEIRA, R. L.; PEREIRA, A. M.; VIANA, M. B. 2002. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 35(4): 473-477.
- ONUSIC, G. M.; NOGUEIRA, R. L.; PEREIRA, A. M.; FLAUSINO JÚNIOR, O. A.; VIANA, M. B. 2003. Effects of chronic treatment with a wateralcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxietyrelated responses in rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 26(11): 1538-1542.
- OTOBONE, F. J.; MARTINS, J. V. C.; TROMBELLI, M. A.; ANDREATINI, R.; AUDI, E. A. 2005. Efeito ansiolítico e sedativo do extrato combinado de *Passiflora alata* Dryander e *Valeriana officinalis* L. em ratos. **Health Science**, 27(2): 145-150.
- PIMENTA, A. B. 2014. **Atividade ansiolítica e antidepressiva do extrato bruto das partes aéreas da *Kielmeyera rubriflora* em camundongos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 98f.
- PROVENSI, G. 2007. **Investigação da atividade ansiolítica de *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 153f.
- PRUT, L; BELZUNG, C. 2003. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, 463(31): 3-33.
- RAMOS, A.; BERTON O, MORMÈDE P, CHAOULOFF F. 1997. A multiple-test study of anxiety-related behaviors in six inbred rat strains. **Behavioral Brain Research**, 85(1): 57-69.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. 2011. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 808p.
- RASHA, A. T.; NOHA N. N.; WAFAA I. E.; EZZELDEIN, S. E. 2013. Enhanced efficacy and reduced side effects of diazepam by kava combination. **Journal of Advanced Research**. 5(5): 587-594.
- RAUPP, I. M.; SERENIKI, A.; VIRTUOSO, S.; GHISLANDI, C.; SILVA, E. L. C.; TREBIEN, H. A.; MIGUEL, O. G.; ANDREATINI, R. 2008. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. **Journal of Ethnopharmacology**, 118(2): 295-299.
- REX, A.; MORGENSTERNB, E.; FINKA, H. 2002. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test-a comparison with diazepam. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 26(5): 855-860.
- ROSENBAUM, C. J. F. 2005. Benzodiazepines: revisiting clinical issues in treating anxiety disorders. **Journal of Clinical Psychiatry**, 7(1): 23-30.
- ROSSATO, A. E.; PIERINI, M. M.; AMARAL, P. A.; SANTOS, R. R.; CITADINI-ZANETTE, V. 2012. **Fitoterapia racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos**. Florianópolis: DIOESC, 211p.

- SATYAN, K. S.; JAISWAL, A. K.; GHOSAL, S.; BHATTACHARYA, S. K. 1998. Anxiolytic activity of ginkgolic acid conjugates from Indian **Ginkgo biloba**. **Psychopharmacology**, 136(2): 148-152.
- SCHMITT, R.; GAZALLE, F. K.; LIMA, M. S.; CUNHA, A.; SOUZA, J.; KAPCZINSKI, F. 2005. The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 27(1): 18-24.
- SOARES, J. A.; TRAUTENMULLER, A. L.; GODOI, M. M.; DE PAULA, J. A. M.; AMARAL, V. C. S. 2017. Avaliação da atividade ansiolítica do extrato seco das folhas de *Momordica charantia* L. em ratos wistar. **Anais do Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da UEG**. Volume 3.
- SOUSA, F. C.; MELO, C. T.; MONTEIRO, A. P.; LIMA, V. T.; GUTIERREZ, S. J.; PEREIRA, B. A.; BARBOSA-FILHO, J. M.; VASCONCELOS, S. M.; FONTELES, M. F.; VIANA, G. S. 2005. Antianxiety effects of riparin I from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. **Phytotherapy Research**, 19(12): 1005-1008.
- SOUSA, F. C.; LEITE, C. P.; MELO, C. T.; ARAÚJO, F. L.; GUTIERREZ, S. J.; BARBOSA-FILHO, J. M.; FONTELES, M. M.; VASCONCELOS, S. M.; VIANA, G. S. B. 2007. Evaluation of effects of *N*-(2-hydroxybenzoyl) tyramine (riparin II) from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in anxiety models in mice. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 30(7): 1212-1216.
- SOUSA, F. C. F.; MELO, C. T. V.; CITO, M. C. O.; FELIX, F. H. C.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; FILHO, J. M. B.; VIANA, G. S. B. 2008. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18(4): 642-654.
- STAHL, S. M. 2000. *Essential Psychopharmacology - Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York: Cambridge University Press, 626p.
- STEIMER, T. 2011. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 13(4): 495-506.
- THRANE, P. S.; MAEHLEN, J.; STOLTENBERG, L.; BRANDTZAEG, P. 1996. Retrograde axonal cytokine transport; a pathway for immunostimulation in the brain inducing hypoxia and sudden infant death. **Medical Hypotheses**, 44(2): 81-84.
- VAN GAALEN, M. M.; STECKLER, T. 2000. Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. **Behavioural Brain Research**, 115(1): 95-106.
- VASCONCELOS, S. M.; MACEDO, D. S.; MELO, C. T.; MONTEIRO, A. P.; RODRIGUES, A. C.; SILVEIRA, E. R.; CUNHA, G. M.; SOUSA, F. C.; VIANA, G. S. 2004. Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 56(3): 389-393.
- VEIGA-JUNIOR, V. F.; MELLO, J. C. P. 2008. As monografias sobre plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18(3): 464-471.
- VENDRUSCOLO, M. H. 2017. **Obtenção de iridoides de espécies nativas da flora do Rio Grande do Sul, modificações estruturais, determinação da atividade anti-Leishmania amazonensis in vitro e modelagem molecular**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 136f.
- WEI, X. Y.; YANG, J. Y.; WANG, J. H.; WU, C. F. 2007. Anxiolytic effect of saponins from *Panax quinquefolium* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 111(3): 613-618.
- WOELK, H.; ARNOLDT, K. H.; KIESER, M.; HOERR, R. 2007. *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood:

a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*. 41(6): 472-480.

ZARDO, A.; OTENIO, J. K.; LOURENÇO, E. L. B.; JUNIOR, A. G.; JACOMASSI, E. 2017. Levantamento de informações etnobotânicas, etnofarmacológicas e farmacológicas registradas na literatura sobre *Tropaeolum majus* L.(CHAGUINHA). **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, 20(3).

---

<sup>i</sup> Graduação em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí; Especialização em Docência do Ensino Superior pelo Instituto Superior de Educação Programus.

<sup>ii</sup> Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí; Especialização em Ecologia pela Universidade Federal do Piauí; Mestrando em Botânica pela Universidade Estadual de Feira de Santana.

<sup>iii</sup> Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará; Mestrado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará; Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará.