

Plantas medicinais e fitoterápicos na promoção à saúde no transtorno de ansiedade: uma revisão da literatura para apoio aos profissionais

Medicinal plants and herbal medicines in health promotion in anxiety disorder: a review of the literature to support professionals

Recebido em: 18/09/2020

Aceito em: 25/02/2021

Francielle ZENI¹; Michele Pereira de LIZ¹; Dorivaldo DUARTE¹; Ana L.B. ZENI²

¹Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI).
R. Guilherme Gemballa, 13, Jardim América, CEP 89160-932. Rio do Sul, SC, Brasil.

²Universidade Regional de Blumenau (FURB). Campus 1 – Central.
Rua Antônio da Veiga, 140, Itoupava Seca, CEP 89030-903. Blumenau, SC, Brasil.

E-mail: anazeni@furb.br

ABSTRACT

Generalized anxiety disorder (GAD) is a highly prevalent disease due to stress and contemporary demands. Thus, there is wide use of anxiolytics with adverse effects. The study's objective was to analyze the medicinal plants and phytotherapy contained in documents from the Ministry of Health and can be indicated by professionals in the Unified Health System (SUS) for the complementary treatment of GAD. This bibliographic review was prepared mainly by the documents of the Ministry of Health (MS), the Phytotherapeutic Memento (MFFB), the Form of Medicinal Plants and Phytotherapics, and the National List of Medicinal Plants of Interest to the Unified Health System (RENISUS). Also, additional research was carried out on books and scientific articles to complement the information. It was found that SUS encourages the use of six plants for the treatment of GAD, *Hypericum perforatum* L., *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L., *Passiflora incarnata* L., *Piper methysticum* G. Forst., and *Valeriana officinalis* L. In this context, the indications, chemical composition, clinical evidence, adverse effects, contraindications, and drug interactions were highlighted on these plants. Despite the benefits of expanding options for GAD treatment, there are adverse effects and drug interactions. Thus, it is recommended the indication/prescription, guidance, and monitoring of patients in using this integrative and complementary therapy by trained professionals.

Keywords: Anxiety; complementary therapies;; herbal medicines, *Hypericum perforatum* L., *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L., *Passiflora incarnata* L., *Piper methysticum* G. Forst., *Valeriana officinalis*.

RESUMO

O transtorno de ansiedade generalizado (TAG) é uma doença de alta prevalência devido ao estresse e à exigência contemporânea. Com isso, há grande uso de ansiolíticos com efeitos adversos. O objetivo do estudo foi analisar as plantas medicinais e fitoterápicos que constam nos documentos do Ministério da Saúde

e podem ser indicadas por profissionais no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento complementar do TAG. Esta revisão bibliográfica foi elaborada principalmente pelos documentos do Ministério da Saúde (MS), o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (MFFB), o Formulário de Fitoterápicos – Farmacopeia Brasileira e a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS). Além disso, foram realizadas pesquisas em livros e artigos científicos para complementar informação. Foi constatado que o MS incentiva o uso no SUS de seis plantas para o tratamento da TAG, *Hypericum perforatum* L., *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L., *Passiflora incarnata* L., *Piper methysticum* G. Forst. e *Valeriana officinalis* L. Nesse contexto, foram destacadas sobre estas plantas, as indicações, a composição química, as evidências clínicas, os efeitos adversos, as contraindicações e as interações medicamentosas. Apesar dos benefícios da ampliação de opções no tratamento da TAG, existem os efeitos adversos e as interações medicamentosas. Desta forma, recomenda-se a indicação/prescrição, orientação e acompanhamento dos pacientes na utilização desta terapia integrativa e complementar por profissionais capacitados.

Palavras-chave: Ansiedade; terapias complementares; medicamentos fitoterápicos, *Hypericum perforatum* L., *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L., *Passiflora incarnata* L., *Piper methysticum* G. Forst., *Valeriana officinalis*.

INTRODUÇÃO

Diante da vida estressante da atualidade, altamente exigente em tarefas e processamento de informações, as pessoas têm desenvolvido um nível de ansiedade prejudicial à sua saúde, fazendo com que não se sintam suficientes e satisfeitas com as suas condutas no cotidiano. Com esta rotina, o número de acometidos pela ansiedade só tem crescido e é a doença definida como o “mal do século” por muitos especialistas (1).

As características centrais dos Transtornos de Ansiedade Generalizada (TAG) são a persistência de medo e ansiedade excessivos e, perturbações comportamentais relacionadas. O tratamento é realizado em sua maioria, com medicamentos convencionais, dos quais os mais prescritos são os ansiolíticos, sendo os benzodiazepínicos os mais usados. Além disso, os antidepressivos são os mais indicados para pacientes com sintomas de depressão associados. Como apoio, também é recomendada a psicoterapia, que mais frequentemente é a de abordagem cognitivo comportamental (2). Entretanto, o uso indiscriminado e prolongado de medicamentos ansiolíticos pode exacerbar os seus efeitos adversos (3). Esta realidade justifica a procura pelo uso de meios terapêuticos menos danosos.

Além disso, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) (4) esses medicamentos são mais onerosos aos cofres públicos, sendo esse um dos motivos do incentivo do Estado à pesquisa sobre a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos como terapia complementar no manejo de TAG. No Brasil, em 2006, foi instituída a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (5). A única, entre todas as PICs, que tem uma política exclusiva para seu uso é a fitoterapia, com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), aprovada com o decreto nº 5.813, de 2006. Isso porque é o país com a maior biodiversidade do planeta, e com diversidade étnica e cultural, com isso, há um grande conhecimento tradicional associado ao uso de plantas medicinais e um potencial para pesquisas resultando em tecnologias terapêuticas. É fato que aproximadamente 40% dos medicamentos disponíveis foram desenvolvidos direta ou indiretamente a partir de fontes naturais (6).

Um dos pontos importantes para a implantação das plantas medicinais e fitoterápicos na atenção básica é a ampliação das terapêuticas ofertadas hoje aos usuários pelo SUS. Entre os princípios do SUS está a equidade e a universalização que apontam a saúde como um direito de cidadania de todas as pessoas e cabe ao Estado assegurar este direito, sendo que o acesso às ações e serviços deve

ser garantido a todas as pessoas, independentemente de sexo, etnia, ocupação, ou outras características sociais ou pessoais, como a cultura. Nesse caso, pessoas que já usam plantas medicinais e fitoterápicas, assim como outras PICs, devem ser respeitadas e compreendidas no princípio da autonomia e da integralidade do cuidado (7). E entre os objetivos da PNPMF aparecem, a melhoria na atenção à saúde em todos os âmbitos; o desenvolvimento industrial e tecnológico; a geração de emprego e renda; a inclusão social e regional, entre outros (6). Entretanto, um relatório mostrou que os fitoterápicos e as plantas medicinais são pouco utilizados pelos profissionais no SUS em seu cotidiano, visto que somente 6% das práticas integrativas e complementares usufruídas corresponderam a fitoterapia (8).

Sendo assim, os principais objetivos desta revisão foram selecionar as plantas medicinais e fitoterápicos indicados nos documentos do Ministério da Saúde e relatar as suas potencialidades como tratamento complementar para pacientes com TAG. Além disso, apontar compostos químicos, mecanismos de ação, formas farmacêuticas, contra indicações e interações medicamentosas demonstrando a importância da indicação/prescrição por um profissional da saúde capacitado.

MÉTODO

Este estudo consistiu de uma revisão sobre plantas medicinais e fitoterápicos recomendados pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e doenças associadas como a depressão. Primeiramente, como estratégia para a pesquisa, foram analisados os documentos disponibilizados pelo MS, Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (MFFB) (9), Formulário de Fitoterápicos – Farmacopeia Brasileira (FFFB) (10) e Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) (11) para a seleção das plantas medicinais. Foram utilizados os descritores ansiedade, ansiolítico e depressão.

Na sequência, foram analisados, sobre cada uma das seis plantas selecionadas, os seguintes

aspectos: princípios ativos, indicações, efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas, por meio de consultas às referências que constam nos documentos oficiais e artigos científicos das bases de dados, *Scientific Electronic Library* (SciELO) e *US National Library of Medicine – National Institutes of Health* (Pubmed). Optou-se por aprofundar informações com ensaios clínicos publicados além dos observados no MFFB (9), resultando na inclusão de artigos científicos de 2009 até 2020. Foram utilizados os seguintes descritores: ansiedade, terapias complementares, plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, *Passiflora incarnata* L., *Valeriana officinalis* L., *Matricaria chamomilla* L., *Hypericum perforatum* L., *Melissa officinalis* L. e *Piper methysticum* G. Forst. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis por completo em português ou inglês que pesquisaram as plantas medicinais selecionadas nos documentos do MS, com estudos clínicos, sem repetição de um mesmo artigo nas diferentes bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ansiedade e o tratamento. Conforme a OMS a prevalência mundial do TAG é de 3,6%. No continente americano esse transtorno mental alcança maiores proporções e atinge 5,6% da população, com destaque para o Brasil, onde o TAG está presente em 9,3% da população, possuindo o maior número de casos de ansiedade entre todos os países do mundo (1). Diante disso, essa doença não pode ser ignorada e tratamentos que podem auxiliar os pacientes em sua recuperação precisam e devem ser disponibilizados.

O TAG é um estado emocional com sintomas psicológicos e fisiológicos, podendo, em excesso, ser prejudicial à pessoa ao afetar seu funcionamento psíquico e corporal. Os sintomas dessa doença são principalmente, inquietação, tremores, irritabilidade, falta ou aumento do sono quando associado à depressão. Acredita-se, que esse tipo de transtorno está diretamente relacionado a alguns neurotransmissores, entre eles, a serotonina. Dessa forma, alguns antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina diminuem o comportamento

ansioso. Outro neurotransmissor envolvido com os processos de ansiedade é o ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Nos transtornos de ansiedade há uma alteração nos receptores do GABA, podendo estar em número reduzido ou a afinidade pelo neurotransmissor estar reduzida (12).

Dentre todo o arsenal terapêutico que é utilizado para o manejo da ansiedade, como terapias e medicação, surgem as plantas medicinais como uma potencial prática integrativa e complementar. Porém, um dos principais problemas da fitoterapia é a tendência à automedicação e, os fitoterápicos não estão isentos de toxicidade, como qualquer medicamento, existindo evidências de reações adversas, precauções necessárias e interações medicamentosas. Ainda assim, a tolerância, quanto aos efeitos colaterais, é em geral maior se comparada aos fármacos (13).

Em um estudo com idosos realizado por Leite e cols. (2006), a maioria dos entrevistados que utilizavam fitoterápicos ou plantas medicinais, também usavam medicamentos convencionais (14). Por outro lado, em estudo na Alemanha, foi observada a utilização de remédios caseiros (42%) preferencialmente para iniciar o tratamento de doenças comuns evitando o uso de medicamentos convencionais. O uso de plantas medicinais possivelmente acontece pelo fácil acesso, baixo custo e por se-

rem consideradas inofensivas por grande parte da população (15).

No Brasil, a fitoterapia é pouco utilizada na atenção básica (8), possivelmente devido ao fato de fitoterápicos para TAG não serem disponibilizados pelo SUS, conforme analisado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (16). Este fato, pode desestimular a prescrição e dificultar o acesso a esta terapia pelos pacientes com baixo poder aquisitivo.

Plantas e fitoterápicos selecionados para o tratamento da ansiedade em documentos oficiais do MS. No Quadro 1 estão elencadas as principais plantas medicinais, com efeitos ansiolíticos, indicadas pelo Ministério da Saúde no MFFB publicado em 2016 (9), FFB (10) e RENISUS (11), *Passiflora incarnata* L., *Valeriana officinalis* L., *Matricaria chamomilla* L., *Hypericum perforatum* L., *Melissa officinalis* L. e *Piper methysticum* G. Forst. Além disso, a Figura 1 apresenta as estruturas químicas de compostos envolvidos na atividade ansiolítica das plantas mencionadas nesta revisão.

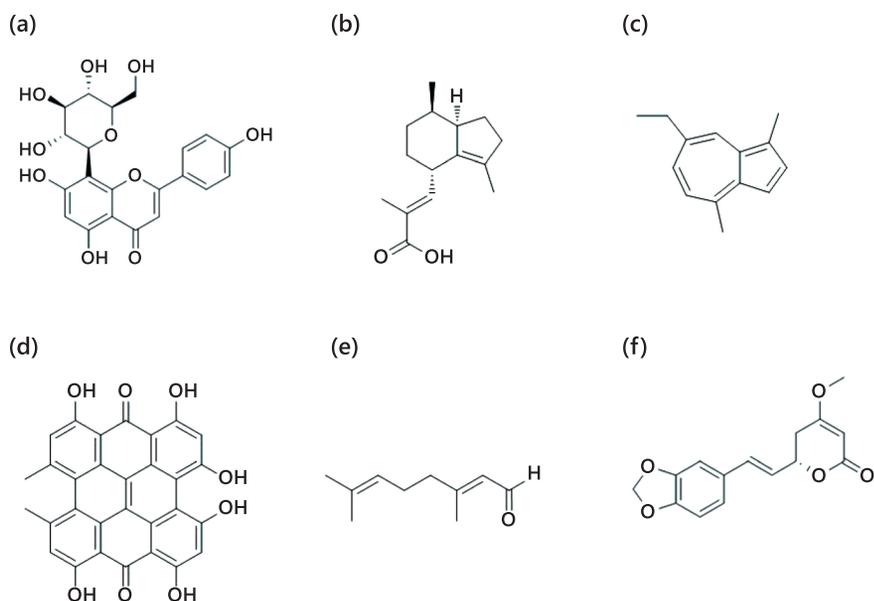
***Passiflora incarnata* L. (maracujá).** O maracujá é indicado como auxiliar no tratamento sintomático da ansiedade e insônia leve (17,18), por ter ação ansiolítica e agir como um depressor inespecífico do sistema nervoso central. Em seus constituintes é possível encontrar alcaloides, flavonoides como a vitexina (Figura 1), glicosídeos cianogênicos, fração de esteroides e saponinas (19).

Quadro 1. Relação de plantas medicinais e fitoterápicos para o tratamento da ansiedade selecionados em documentos fornecidos pelo Ministério da Saúde, Brasil

Sinonímia científica	Droga vegetal	Formas farmacêuticas	MFFB	FFFB	RENISUS
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Folha ou parte aérea	Cápsula, infusão, extrato fluido e tintura	Sim	Sim	Sim
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Rizoma	Cápsula, decocção, extrato fluido e tintura	Sim	Sim	Não
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Inflorescência	Cápsula, infusão e extrato fluido	Sim	Não	Não
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Planta inteira	Cápsula e tintura	Sim	Sim	Não
<i>Melissa officinalis</i> L.	Folhas ou inflorescência	Infusão e tintura	Não	Sim	Não
<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Rizoma	Cápsula	Sim	Não	Não

MFFB=Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira; FFFB= Formulário de Fitoterápicos – Farmacopeia Brasileira; RENISUS=Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

Figura 1. Alguns compostos envolvidos na atividade ansiolítica das plantas medicinais selecionadas e citadas no Quadro 1. (a) vitexina, (b) ácido valerênico, (c) camazuleno, (d) hipericina, (e) citral e (f) metisticina (<http://www.chemfaces.com/natural/>)



Em um estudo clínico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, 60 pacientes com idades entre 25-55 anos, submetidos à anestesia raquidiana, receberam extrato aquoso de *Passiflora incarnata* (700 mg/5 mL) ou placebo. O tratamento suprimiu a ansiedade antes da anestesia raquidiana significativamente, quando comparado ao placebo e demonstrou ser um medicamento ansiolítico efetivo e seguro (20).

A Figura 1 apresenta as estruturas de alguns compostos com atividade ansiolíticas. A eficácia clínica de *P. incarnata* (extrato hidroetanólico) foi determinada também em outros estudos. Em um estudo randomizado, com 63 pacientes, com moderada, alta ou severa ansiedade de acordo com escore da *Visual Analogue Scale* (VAS), na redução da ansiedade durante tratamento periodontal, foi observada diferença significativa nos níveis de ansiedade antes e depois da administração ($p < 0,0001$) entre planta e placebo. Esse resultado mostrou que a administração de passiflora, como pré-medicação, foi significativamente efetiva na redução da ansiedade (21). Em outro estudo randomizado, foram administrados, a 40 voluntários, 30 min antes da extração de molares, *P. incarnata* (260

mg) ou midazolam (15 mg). O grupo que recebeu *P. incarnata* apresentou efeito ansiolítico semelhante ao midazolam e foi seguro e eficaz para sedação consciente em pacientes adultos submetidos à cirurgia (22).

As contraindicações do fitoterápico são para pessoas com hipersensibilidade aos componentes da formulação, gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico do extrato fluido e tintura e não deve ser utilizado em caso de tratamento com medicamentos depressores do sistema nervoso central. Os efeitos adversos podem incluir prejuízos à habilidade de dirigir ou operar máquinas, pois seu uso pode causar sonolência (18). Existem casos clínicos relatados de hipersensibilidade (23), asma ocupacional mediada por IgE e rinite (24).

Acerca das possíveis interações medicamentosas dessa droga vegetal, ela não deve ser utilizada concomitantemente com bebidas alcoólicas e medicamentos com efeito sedativo, hipnótico e anti-histamínico. Pode potencializar os efeitos sedativos do pentobarbital, hexobarbital, de anticoagulantes como varfarina e inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (25).

***Valeriana officinalis* L. (valeriana).** A valeriana é eficaz contra ansiedade, angústia, insônia leve, leves desequilíbrios do sistema nervoso. Por ter menos contraindicações, é uma das primeiras plantas em que se deve pensar para ansiedade. As principais classes químicas existentes nessa planta são: monoterpenos, sesquiterpenos (ácido valerênico – Figura 1), epóxi-iridoides e valepotriatos (26).

Quanto à sua eficácia, em um estudo clínico randomizado, os pacientes receberam 600 mg de extrato da raiz de *V. officinalis* padronizado em 0,4 a 0,6% de ácido valerênico (n=61) ou placebo (n=60) uma hora antes de dormir por 28 noites consecutivas. Dos pacientes que utilizaram a *V. officinalis*, 66% apresentaram efeito terapêutico bom ou muito bom comparado a 29% do placebo (27). Outro estudo foi realizado com 20 voluntários que receberam uma única dose oral de *V. officinalis* (100 mg) ou placebo 1 hora antes de cada procedimento cirúrgico. Neste estudo, 80% dos pacientes tratados com *V. officinalis* ficaram mais calmos e relaxados durante a cirurgia e foi observado um maior efeito na manutenção da pressão arterial sistólica e batimentos cardíacos pós-cirurgia, demonstrando um controle mais eficaz da ansiedade do que o placebo quando usada para a sedação consciente de pacientes adultos (28).

Ainda não determinaram exatamente quais constituintes são responsáveis pela ação sedativa, pode ser que a valeriana atue sobre o neurotransmissor GABA, considerando que o aumento da concentração desse neurotransmissor está associado à diminuição da atividade do SNC (19). Em experimentos em animais, foi demonstrado aumento do GABA na fenda sináptica via inibição da recaptação e aumento da secreção do neurotransmissor, podendo ser esse um dos efeitos que causam a atividade sedativa. Outro mecanismo que pode contribuir para essa atividade é a presença de altos níveis de glutamina no extrato, que tem a capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica, sendo captada pelos terminais nervosos e convertida em GABA (29).

Existem poucas contraindicações, como para pacientes menores de 12 anos, gestantes, lactantes, alcoolistas e diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação do extrato fluido e tintura, e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a

qualquer um dos componentes da fórmula (30). Por ter ação sedativa, esta propriedade pode ser potencializada quando utilizada com benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, alguns antidepressivos, álcool e anestésicos (31). Além disso, esse fitoterápico pode causar sonolência, não sendo, portanto, recomendável a sua administração antes de dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade de risco que necessite atenção. Essa planta pode ter interação com outros fármacos que também usem o metabolismo hepático (32).

As soluções extrativas geralmente apresentam álcool, o que poderá causar náuseas ou vômitos quando administrada com metronidazol ou dissulfiram. Outros efeitos adversos também foram relatados como: tremor, cefaleia, disfunção hepática, distúrbios cardíacos, cansaço, tonturas e alergias de contato (33).

***Matricaria chamomilla* L. (camomila).** A *Matricaria chamomilla* L. é uma planta utilizada há séculos como planta medicinal, principalmente por suas atividades antiespasmódicas, sedativas, anti-inflamatórias, antimicrobianas e analgésicas (34). Na via tópica, é utilizada para tratamentos de doenças da pele, por ser anti-inflamatória, antialérgica e antioxidante (35).

Entre os diversos compostos biologicamente ativos da camomila os flavonoides (apigenina, luteolina) e o óleo essencial rico em terpenoides (α -bisabolol e o camazuleno (Figura 1)), são os principais responsáveis pelas atividades, anti-inflamatória, antiespasmódica, antibacteriana e sedativa da planta (36,37,38).

Em estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado, com dois grupos de tratamentos paralelos realizados para avaliar a eficácia de extrato de camomila, grau farmacêutico padronizado, com teor de 1,2% de apigenina, em cápsulas de 220 mg (Spectrum Farmácia Produtos, New Brunswick, NJ, EUA), em comparação com placebo, por via oral. Cinquenta e sete pacientes, camomila (n=28) e placebo (n=29), pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Foi observada uma redução significativa na média total da escala de avaliação de ansiedade de Hamilton ($p < 0,05$) e no item de pontuação de depressão ($p < 0,05$) para camomila em comparação com o placebo em todos os indivíduos (39).

Em outro estudo, 179 pacientes com TAG moderado a grave receberam tratamento com extrato de camomila de grau farmacêutico, 1.500 mg/dia (3 vezes de 500 mg) por 8 semanas. Foi observada melhora significativa na classificação TAG, semelhante aos medicamentos convencionais. Também houve uma redução significativa nas avaliações relativas à ansiedade e bem-estar e, sem efeitos adversos graves (40). Neste estudo de duas fases, também com 179 pacientes com um diagnóstico de TAG moderado a grave, primeiro, os participantes receberam por 12 semanas extrato de camomila de grau farmacêutico 1.500 mg (cápsula de 500 mg 3 vezes ao dia) e depois, os pacientes foram randomizados para 26 semanas de terapia. Durante o acompanhamento, os participantes do tratamento com camomila mantiveram sintomas de TAG mais baixos do que o placebo ($p=0,0032$), com reduções no peso corporal ($p=0,046$) e pressão arterial ($p=0,0063$). Ambos os tratamentos demonstraram taxas baixas de efeitos adversos semelhantes (41).

Como parte de um ensaio randomizado duplo-cego, 179 pessoas com diagnóstico de TAG receberam extrato de camomila, 1500 mg por dia durante 8 semanas. Eles foram subcategorizados em dois grupos: TAG sem comorbidade depressão ($n=100$) e TAG com depressão ($n=79$). Os autores observaram efeitos ansiolíticos semelhantes ao longo do tempo em ambos os subgrupos diagnósticos. No entanto, houve uma redução maior nos escores de sintomas básicos na escala de avaliação de Hamilton para depressão ($p<0,023$) e uma redução do nível de tendência nos escores totais na escala de avaliação de Hamilton para depressão ($p=0,14$) e nos escores totais do inventário de depressão de Beck ($p=0,060$) em pacientes com comorbidade depressão. Assim, *M. chamomilla* pode produzir efeitos antidepressivos, além de sua atividade ansiolítica em indivíduos com TAG e depressão como comorbidade (42).

As contraindicações são para gestantes, devido à atividade emenagoga e relaxante da musculatura lisa e para pacientes com hipersensibilidade ou alergia a plantas da família Asteraceae (43,44). Os efeitos adversos podem ser atribuídos às lactonas sesquiterpênicas nas flores de camomila, as quais poderão desencadear reações alérgicas em indivíduos sensíveis. Tem sido descrita dermatite

de contato para algumas preparações contendo camomila. As interações medicamentosas acontecem com a varfarina, as estatinas e os contraceptivos orais (45,46).

***Hypericum perforatum* L. (hipérico ou erva-de-São-João).** A planta *H. perforatum* tem a propriedade antidepressiva mais conhecida e pesquisada no mundo (47). A hipericina (Figura 1) é um dos principais componentes ativos e é a fonte de fitofármacos, com ação ansiolítica e antidepressiva. *H. perforatum* também possui atividades contra os sintomas da fadiga mental, anti-inflamatória, adstringente, digestiva e cicatrizante (10,46,47).

A composição química desta espécie atrai a atenção de muitos cientistas, devido a sua variedade de metabólitos secundários. Ela contém ao menos dez classes de compostos biologicamente ativos, dentre eles antraquinonas/naftodiantronas, derivados de floroglucinol, flavonoides, biflavonas, xantonas, óleos voláteis, aminoácidos, vitamina C, cumarinas, taninos e carotenoides (48).

Foram realizados estudos de metanálise com estudos randomizados, duplo cegos, constituídos de 1.757 pacientes com depressão de leve a moderada para determinar a efetividade de *Hypericum perforatum*. Concluiu-se que o *H. perforatum* foi significativamente superior ao placebo com poucos efeitos adversos em relação aos antidepressivos padrões (49). Atualmente, uma meta-análise uma série de 27 ensaios clínicos com um total de 3.808 pacientes foi revisada, comparando o uso de *H. perforatum* e antidepressivos do tipo inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Em pacientes com depressão, o tratamento com *H. perforatum* demonstrou uma resposta comparável ($p<0,001$) e índice de remissão ($p<0,001$), taxa de remissão e significativamente menor taxa de abandono ($p<0,001$) em comparação com os antidepressivos (50).

As contraindicações do fitoterápico são para pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes, em gestantes o extrato pode inibir a secreção de prolactina e lactantes, diabéticos e alcoolistas, em função do teor alcoólico na formulação da tintura. No geral, os extratos de *H. perforatum* são bem tolerados com baixa incidência de reações adversas (0,2%) (51).

Os efeitos adversos podem ser reações fotossensibilizantes e, em casos raros, podem aparecer irritações gastrointestinais, reações alérgicas, fadiga e agitação. As irritações gastrointestinais podem ser evitadas ao utilizar o fitoterápico após as refeições (52).

Acerca de interações medicamentosas, há evidências de interações com alguns fármacos: cicloporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir, usado para tratar HIV e, possivelmente outros inibidores da protease e transcriptase reversa. Além disso, a associação com inibidores da MAO é contraindicada, assim como inibidores seletivos da recaptção de serotonina, exemplo da fluoxetina, pois o uso concomitante resulta em excesso de serotonina podendo causar sintomas característicos da síndrome serotoninérgica central (ansiedade, confusão, hipomania, alucinações) (53).

***Melissa officinalis* L. (erva-cidreira).** A *M. officinalis* tem como indicação, auxiliar no tratamento sintomático da ansiedade leve e insônia leve; no alívio de sintomas gastrointestinais leves, incluindo distensão e flatulência (54,55). Além disso, na medicina popular, são utilizadas no tratamento de amenorreia, da asma, de picadas de abelha, da tosse, da tontura, da dismenorreia, da dor de cabeça, da taquicardia, da dor de dente, da traqueobronquite e da incontinência urinária (56).

Vários trabalhos comprovam os efeitos do óleo essencial de *M. officinalis* como descrito na revisão realizada por Edris (2007), para prevenir e tratar patologias como o câncer, a agitação em pacientes com demência e a infecção pelo vírus herpes simplex 2, inibindo a sua replicação viral. Ademais, tem uma potente ação antioxidante (57).

Análises químicas dos extratos de partes aéreas de melissa evidenciaram presença de monoterpenos aromáticos, como citral (Figura 1), citrionelal, geraniol, cânfora, além de mucilagem, taninos, saponinas e resinas (58).

Em um estudo, para avaliar a eficácia de Cyracos[®], foi administrado por 15 dias, um extrato padronizado de *M. officinalis* que contém fitoquímicos que inibem o catabolismo de GABA, em 20 voluntários estressados, com TAG leve a moderada e distúrbios do sono. Cyracos[®] reduziu as manifestações de ansiedade em 18% ($p < 0,01$), melho-

rou os sintomas associados à ansiedade em 15% ($p < 0,01$) e diminuiu a insônia em 42% ($p < 0,01$). Até 95% dos pacientes responderam ao tratamento, dos quais 70% alcançaram remissão completa para ansiedade, 85% para insônia e 70% para ambas (59).

Previamente, foi realizado um estudo clínico duplo-cego e 80 pacientes com angina crônica estável tomaram 3 g ao dia de *M. officinalis* ou placebo por 8 semanas. No final do estudo, o grupo *M. officinalis* apresentou uma redução significativa nos escores de depressão, ansiedade, estresse e distúrbio total do sono, em comparação com o grupo placebo ($p < 0,05$) (60).

Não é recomendada a utilização por pessoas com hipersensibilidade aos componentes da formulação, gestantes, lactantes, alcoolistas ou diabéticos, em função do teor alcoólico na formulação da tintura. Devido à sonolência que pode causar, prejudica a habilidade de dirigir ou operar máquinas (54). Não deve ser utilizado por pessoas com hipotireoidismo, devido a uma ação antitireoidiana e, também, seu uso não é recomendado para pessoas com úlcera gastroduodenal, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, hepatopatia, epilepsia e doença de Parkinson. É ainda contraindicado para pessoas com glaucoma e hiperplasia benigna de próstata (61).

***Piper methysticum* G. Forst (kava-kava).** Os rizomas são utilizados no tratamento sintomático em curto prazo de estados de ansiedade ou insônia devido ao nervosismo, ao estresse e a tensão. Na medicina tradicional e popular são utilizados na indução de relaxamento, na redução de peso, no tratamento de infecções fúngicas, no tratamento da asma, da gripe comum, da cistite, gonorreia, dor de cabeça, irregularidades menstruais, infecção urinária e verrugas (56).

Esta espécie apresenta em sua constituição química diversas substâncias, como ácido benzoico, ácido cinâmico, açúcares, bornil-cinamato, estigmasterol, flavocavainas, mucilagens, pironas, tetrahydroiangoninas e alguns sais minerais, principalmente o potássio. E os principais constituintes da *P. methysticum*, responsáveis por suas atividades farmacológicas são as α -pironas, denominadas cavalactonas ou cavapironas (cavaina, metisticina (Figura 1)) (62).

Em uma metanálise de três ensaios clínicos foram utilizadas doses de 100 mg, administradas três vezes ao dia, do extrato padronizado de *P. methysticum* WS 1490, correspondendo a 210 mg/dia de cavalactonas, durante quatro, oito e 24 semanas. Este estudo envolveu 198 pacientes, 51% dos pacientes diagnosticados pelo padrão da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM III-R). Nos três ensaios houve resultados favoráveis ao extrato de *P. methysticum* com redução de 10 pontos na escala de avaliação de ansiedade de Hamilton em relação ao placebo (63).

Um estudo duplo-cego, de 3 semanas, 60 participantes adultos TAG elevada e um tratamento de cinco comprimidos de *P. methysticum* por dia contendo 250 mg de cavalactonas. O extrato reduziu a pontuação na escala de avaliação de ansiedade de Hamilton dos participantes comparado ao placebo ($p < 0,0001$). As análises também revelaram reduções significativas nos escores do inventário de ansiedade de Beck e da escala de avaliação de depressão de Montgomery-Asberg. O extrato aquoso foi considerado seguro, sem efeitos adversos graves e sem hepatotoxicidade clínica produzindo atividade ansiolítica e antidepressiva significativa (64).

Em outro estudo duplo-cego, de 6 semanas, um total de 75 participantes com TAG utilizaram um extrato aquoso de *P. methysticum* (120/240 mg de cavalactonas por dia) versus placebo. Houve uma redução na ansiedade pela escala de avaliação de ansiedade de Hamilton para o grupo *P. methysticum* em comparação com o placebo ($p = 0,046$). Entre os participantes com diagnóstico de TAG moderado a grave esse efeito foi maior ($p = 0,02$). Foram classificados como em remissão 26% do grupo *P. methysticum* em comparação com 6% do grupo placebo ($p = 0,04$). O extrato foi bem tolerado, e além de mais dores de cabeça relatadas no grupo *P. methysticum* ($p = 0,05$), nenhuma outra diferença entre os grupos ocorreu para quaisquer outros efeitos adversos, bem como na função hepática (65).

Essa droga vegetal pode causar lesões no fígado quando associada com fármacos potencialmente hepatotóxicos, como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO e de apetite. Assim, as pessoas com doença hepática devem evitar seu uso (62). As reações adversas relatadas foram queixas gas-

trintestinais, reações alérgicas cutâneas, cefaleia ou tonturas (66). A administração crônica do rizoma ou suas preparações podem causar coloração amarelada transitória da pele e unhas, reversível após a descontinuação do uso. Além disso, um estudo em uma comunidade aborígine australiana demonstrou que o abuso crônico do rizoma levou à desnutrição e perda de peso, aumento dos níveis de γ -glutamyl-transferase, diminuição dos níveis de proteína no plasma, redução do volume de plaquetas e número de linfócitos. A eficácia de medicamentos e drogas de ação central, tais como álcool, barbitúricos e outros psicofármacos podem ser potencializados (67,68). Foi relatada a interação medicamentosa entre *P. methysticum*, alprazolam, cimetidina e terazosina (69).

CONCLUSÃO

As Políticas Nacionais como, a PNPIC e a PNPMF, instituídas pelo Ministério da Saúde, incentivam o uso de plantas medicinais e fitoterápicos como terapia complementar e integrativa na atenção básica em saúde. Neste estudo, foram selecionadas seis plantas para o tratamento da ansiedade, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita* (camomila), *Melissa officinalis* (erva-cidreira), *Passiflora incarnata* (maracujá), *Piper methysticum* (kava-kava) e *Valeriana officinalis*. Na sequência, foram compiladas informações sobre indicações de uso, mecanismos de ação, compostos químicos, formas farmacêuticas, contra indicações e interações medicamentosas. Além disso, foram relatados estudos clínicos publicados de todas as plantas selecionadas apoiando os efeitos preconizados nos documentos oficiais citados.

Finalmente, o presente estudo potencializa o uso seguro e eficaz destas plantas no tratamento de TAG ampliando as opções de tratamento na atenção básica em saúde. Entretanto, como evidenciado ao longo desta revisão, foram relatados efeitos adversos e interações medicamentosas. Sendo assim, recomenda-se que profissionais capacitados indiquem/prescrevam, orientem e acompanhem os pacientes durante o uso desta terapia integrativa e complementar.

REFERÊNCIAS

- WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
- Schatzberg AF, Debbattista C. Manual de Psicofarmacologia Clínica. 8ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
- Nunes BS, Bastos FM. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. Saúde & Ciência em Ação. 2016;3(1):71-82.
- OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Organización Mundial de La Salud. Ginebra, Suiza: OMS; 2013. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- BRASIL. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006.
- BRASIL. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília (DF): Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica; 2016. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterpicos.pdf
- Pontes APMD, Oliveira DCD, Gomes AMT. The principles of the Brazilian Unified Health System, studied based on similitude analysis. Rev Latinoam Enferm. 2014;22:59-67. DOI: 10.1590/0104-1169.2925.2395
- Tesser CD, Sousa IMC, Nascimento MC. Práticas integrativas e complementares na atenção primária à saúde brasileira. Saúde Debate. 2018;42(1):174-188. DOI: 10.1590/0103-11042018S112
- ANVISA. Memento Fitoterápico Farmacopeia Brasileira. 1ª edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília (DF): Anvisa; 2016.
- ANVISA. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira. 1ª edição. Primeiro Suplemento. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa; 2018.
- BRASIL. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. DAF/SCTIE/MS – Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009.
- Braga JEF, Pordeus LC, Silva ATMCD, Pimenta FCF, Diniz MFFM, Almeida RN. Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. Rev Bras Ciênc Saúde. 2010;14(2):93-100. DOI: 10.4034/RBCS.2010.14.02.13
- Fintelmann V, Weiss RF. Manual de fitoterapia. 11ed. Brasil: Guanabara Koogan. 2010.
- Leite SN, Cordeiro BC, Thiesen D, Bianchini JP. Utilização de medicamentos e outras terapias antes de consulta pediátrica por usuários de unidade pública de saúde em Itajaí-SC, Brasil. Acta Farm Bonaer. 2006; 25(4):608-612.
- Parisius LM, Stock-Schröer B, Berger S, Hermann K, Joos S. Use of home remedies: a cross-sectional survey of patients in Germany. BMC Family Practice. 2014;15(116):1-8.
- BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
- WHO monographs on selected medicinal plants: vol. 3. World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO; 2007. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/traditional/MedPlantsMonograph3.pdf>
- EMA. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L. herba. [on-line] London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); European Medicines Agency. 2014. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf
- García EC, Solís IM. Manual de fitoterapia. 2ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
- Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. J Anesth. 2012;26(1):39-44. DOI: 10.1007/s00540-011-1265-6.
- Kaviani N, Tavakoli M, Tabanmehr M, Havaei R. The efficacy of *Passiflora incarnata* Linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. J Dent (Shiraz). 2013;14(2):68-72. DOI: 10.3390/nu12123894
- Dantas LP, Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017; 22(1):95-101. DOI: 10.4317/medoral.21140.
- Smith GW, Chalmers TM, Nuki G. Vasculitis associated with herbal preparation containing *Passiflora* extract. Br J Rheumatol. 1993;32(1):87-88. DOI: 10.1093/rheumatology/32.1.87-a
- Giavina-Bianchi PF Jr, Castro FF, Machado ML, Duarte AJ. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;79(5):449-454. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63042-6
- BRASIL.. Folheto informativo de *P. incarnata* L. [on-line] Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/349597/Folheto%2Bpassiflora%2Bcorrigido.pdf/3b0361ad-5a5f-4ab2-b49f-07257d9b072b>

26. WHO monographs on selected medicinal plants: vol. 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1999;1:267-276.
27. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for herbal medicines. [on-line] Montvale, NJ: Medical Economics Company. 2000. p. 783-84.
28. Pinheiro MLP, Alcantara CEP, Moraes M, Andrade ED. *Valeriana officinalis* L. for conscious sedation of patients submitted to impacted lower third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth study. *J Pharm Bioallied.* 2014;6:109-114. DOI: 10.4103/0975-7406.129176
29. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract, involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1994;327(2): 220-231.
30. EMA. European union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L. radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); European Medicines Agency. 2016. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf
31. Baillard C, Bianchi A, Gehan G, Sitbon P, Denantes C, Benhamou D, Cupa M, Samama CM. Anaesthetic preoperative assessment of chronic medications and herbal medicine use: a multicenter survey. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26:132-135. DOI: 10.1016/j.annfar.2006.09.003
32. Blumenthal M. The ABC clinical guide to herbs. Austin, USA: American Botanical Council. 2003. p. 351-364.
33. Wong A, Townley SA. Herbal medicines and anaesthesia. *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain.* 2011;11(1):14-17.
34. Srivastava JK, Gupta S. Extraction, characterization, stability and biological activity of flavonoids isolated from chamomile flowers. *Mol Cell Pharmacol.* 2009; 1(3):138. DOI: 10.4255/mcpharmacol.09.18.
35. Stallings AF, Lupo MP. Practical uses of botanicals in skin care. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(1):36-40.
36. Roberts RE, Allen S, Chang APY, Henderson H, Hobson GC, Karania B, Morgan KN, Pek, A SY, Raghvani K, Shee CY, Shikotra J, Street E, JEZ, Abbas Z, Ellis K, Heer JK, Alexander SPH. Distinct mechanisms of relaxation to bioactive components from chamomile species in porcine isolated blood vessels. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;272:797-805. DOI: 10.1016/j.taap.2013.06.021
37. Tomić M, Popović V, Petrović S, Stepanović-Petrović R, Micov A, Pavlović-Drobac M, Couladis M. Antihyperalgesic and antiedematous activities of bisabolol-oxides-rich *Matricaria* oil in a rat model of inflammation. *Phytother Res.* 2014;28:759-766. DOI: 10.1002/ptr.5057
38. Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res.* 2010;24:649-656. DOI: 10.1002/ptr.2933
39. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (*Matricaria recutita*) may have antidepressant activity in anxious depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med.* 2012;18(5):44-49.
40. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Short-term open-label Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine.* 2016;23(14):1699-1705. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.013
41. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine.* 2016;23(14):1735-1742. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.012.
42. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative antidepressant effect of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oral extract in subjects with comorbid generalized anxiety disorder and depression. *J Altern Complement Med.* 2020;26(9):813-819. DOI: 10.1089/acm.2019.0252.
43. BRASIL. Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira. 1ª edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília: Anvisa;2016. 115p.
44. Reis VMS. Dermatoses provocadas por plantas (fitodermatoses). *An. Bras. Dermatol.* 2010;85(4): 479-489. DOI: 10.1590/S0365-05962010000400009.
45. Smeriglio A, Tomaino A, Trombetta D. Herbal products in pregnancy: experimental studies and clinical reports. *Phytother Res.* 2014;28(8):1107-16. DOI: 10.1002/ptr.5106.
46. LONDRINA. Fitoterapia: protocolo. 3ª edição. Londrina, PR: Prefeitura do Município;2012. Disponível em: http://www1.londrina.pr.gov.br/dados/images/stories/Storage/sec_saude/fitoterapia/downloads/protocolo_fitoterapia_londrina_2012.pdf
47. Martins-Ramos D, Bortoluzzi RLC, Mantovani A. Plantas medicinais de um remanescente de floresta ombrófila mista altomontana, Urupema, Santa Catarina, Brasil. *Rev. Bras. Pl. Med.* 2010;12(3):380-97. DOI: 10.1590/S1516 05722010000300016.
48. Hussain S, Ansari ZN, Arif M. Hyperforin: a lead for antidepressants. *Int. J. Health Res.* 2009;2(1):15-22. DOI: 10.4314/ijhr.v2i1.55384.
49. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrete EP, Foppa I, Basch S, Boon H, Ernst E, Natural Standard Research Collaboration. St. John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics.* 2003;44(4):271-282. DOI: 10.1176/appi.psy.44.4.271.

50. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;1(210):211-221. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
51. Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994;7(1):S34-S38 DOI: org/10.1177/089198879400701s10
52. Schrader E, Meier B, Brattström A. Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Hum Psychopharmacol.* 1998;13(3):163-69. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1077(199804)13:3<163::AID-HUP5>3.0.CO;2-I.
53. BRASIL. Bulas padrão de medicamentos fitoterápicos ao profissional de saúde de *Hypericum perforatum*. [internet] Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa;2009b. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/bulas-padrao-de-medicamentos-fitoterapicos>
54. EMA. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium [internet]. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); European Medicines Agency. 2013. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf ok
55. Pereira AMS, Bertoni BW, Silva CCM, Ferro D, Carmona F, Cestari IM, Barbosa MGH. Formulário fitoterápico farmácia da natureza. 2ª edição. Ribeirão Preto: Bertolucci;2014. 407p.
56. WHO. Monographs on selected medicinal plants – Vol. 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization;2002b. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf;jsessionid=0A34638E95884784F0FF3FE696237269?sequence=2>
57. Edris AE. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Phytother Res.* 2007;21(4):308-23. DOI: 10.1002/ptr.2072.
58. Blank AF, Oliveira ADS, Arrigoni-Blank MDF, Faquin V. Efeitos da adubação química e da calagem na nutrição de melissa e hortelã-pimenta. *Hortic. Bras.* 2006;24(2):195-98. DOI: 10.1590/S0102-05362006000200014.
59. 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. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.015.
60. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutr Metab.* 2011;4(3):211-218. DOI: 10.1007/s12349-010-0045-4.
61. Garcia AA, Vanaclóha BV, Salazar JIG. Fitoterapia vademécum de prescrição: plantas medicinales. 3ª edition. Barcelona: Masson. 1999.
62. Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn.* 2005;15(3):272-278. DOI: 10.1590/S0102-695X2005000300019.
63. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(1):84-89. DOI: 10.1097/00004714-200002000-00014.
64. 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*. *Psychopharmacol.* 2009;205(3):399-407. DOI: 10.1007/s00213-009-1549-9.
65. Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, Savage KM, Dowell A, Ng C, Schweitzer I. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(5):643-648. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318291be67.
66. Blaschek W, Hänsel R, Keller K, et al; redakteur. Hagers handbuch der pharmazeutischen praxis. Folgeband 2: drogen A-K. 5ª edition. Berlin: Springer-Verlag. 1998.
67. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al; eds. The complete german commission e monographs. edition. Austin, TX: American Botanical Council. 1998.
68. Mathews JD, Riley MD, Fejo L, Munoz E, Milns NR, Gardner ID, Powers JR, Ganygulpa E, Gununuwawuy BJ. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an Aboriginal community. *Med J Aust.* 1988;148(11):548-555.
69. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Ann. Intern. Med.* 1996;125(11):940-941. DOI: 10.7326/0003-4819-125-11-199612010-00023.