

MATHEUS BORELA RODRIGUES

**BENEFÍCIOS DOS FITOTERÁPICOS EM CONTRAPOSIÇÃO AO USO DE
BENZODIAZEPÍNICOS**

CAMPO GRANDE, MS
2022

MATHEUS BORELA RODRIGUES

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA - TCR

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para conclusão da Residência de Medicina de Família e Comunidade Sesau/Fiocruz, de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Fábio Moraes Felices

CAMPO GRANDE, MS
2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	5
1 TEMÁTICA	6
2 QUESTÕES NORTEADORAS E PROBLEMA DE PESQUISA	7
2.1 Questões Norteadoras	7
2.2 Problema de Pesquisa.....	7
3 INTRODUÇÃO.....	8
4 OBJETIVOS.....	10
4.1 Objetivos Específicos.....	10
5 JUSTIFICATIVA	11
6 REFERENCIAL TEÓRICO	13
7 METODOLOGIA.....	14
7.1 Local do Estudo	14
7.2 Universo	14
7.3 Coleta de Dados / Campo.....	14
7.4 Análise dos dados	14
7.5 Aspectos Éticos.....	14
8 RESULTADOS	15
8.1 Erva-de-são-joão.....	15
8.2 Kava-kava.....	17
8.3 Valeriana	18
8.4 Erva-cidreira.....	19
8.5 Passiflora	20
8.6 Espinheiro-alvar.....	21
8.7 Mulungu	22
8.8 Camomila	23

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BZD	Benzodiazepínicos
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
ESF	Estratégia de Saúde da Família
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HP	<i>Hypericum perforatum</i> (erva-de-são-joão)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTS	Projeto Terapêutico Singular
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REM	Rapid Eye Movement (Movimento Rápido dos Olhos)
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde

1 TEMÁTICA

O uso de fitoterápicos na atenção básica como aliados no tratamento de insônia e no desmame de benzodiazepínicos.

2 QUESTÕES NORTEADORAS E PROBLEMA DE PESQUISA

2.1 Questões Norteadoras

- Qual é a prevalência do uso de benzodiazepínicos na população geral?
- Dentre os usuários, quais deles o fazem de forma inadequada e/ou indiscriminada?
- Quais os riscos e os possíveis efeitos colaterais do uso de benzodiazepínicos?
- Qual é o grau de evidência quanto ao benefício do uso de fitoterápicos no tratamento de insônia?
- Qual é o grau de evidência quanto ao benefício do uso de fitoterápicos no desmame de benzodiazepínicos?
- Quais outras medidas não-farmacológicas podem ser estimuladas para auxiliar neste processo?

2.2 Problema de Pesquisa

O uso inadequado e indiscriminado de benzodiazepínicos na população geral e quais os seus efeitos a curto, médio e longo prazo.

3 INTRODUÇÃO

Desde a aprovação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em 2006, diversas ações e programas de fitoterapia vêm sendo implementadas no SUS, motivando a integração/inserção da medicina complementar e alternativa à medicina tradicional. Dentre os projetos desenvolvidos, destaca-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que elaborou diretrizes e ações para toda cadeia produtiva de fitoterápicos (BRASIL, 2012). Até 2008, estes serviços de fitoterapia já eram ofertados em mais de 350 municípios em todas as regiões do país, sob a forma de plantas in natura, plantas medicinais secas, fitoterápicos manipulados e fitoterápicos industrializados (BRASIL, 2008).

O desenvolvimento de medicamentos convencionais e a farmacognosia tradicional (estudo dos medicamentos derivados da natureza) costumam usar princípios ativos únicos isolados de materiais vegetais (HEINRICH, 2012). Em alguns casos, isso é altamente eficaz levando, por exemplo, ao desenvolvimento da aspirina, anestésicos opioides e digoxina. No entanto, em certos casos as tentativas de isolar os princípios ativos de extratos de plantas podem ser autodestrutivas, uma vez que os efeitos biológicos frequentemente dependem de interações sinérgicas e polivalentes entre os componentes da planta. Assim, é mais comum que os extratos das plantas contenham vários componentes potencialmente psicoativos com um efeito sinérgico entre as mesmas (WILLIAMSON, 2001).

O desenvolvimento científico do setor, aliado ao fortalecimento da Estratégia de Saúde da Família (ESF) vem criando novas oportunidades para a elaboração de planos terapêuticos envolvendo fitoterápicos. Ao permitir que o conhecimento popular participe do cuidado, a relação entre profissionais de saúde e comunidade se torna mais horizontal e o usuário se sente mais envolvido e corresponsabilizado em seu tratamento (BRASIL, 2012). Além disso, com a adição de novas opções terapêuticas torna-se possível também combater a medicalização excessiva, sobretudo no tratamento de transtornos mentais como estados leves de ansiedade e depressão reativa, condições clínicas cada vez mais predominantes em nosso meio. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ao menos 18,6 milhões de brasileiros sofrem de algum transtorno de ansiedade, o que corresponde a cerca de 9% da população, índice que aumenta a cada ano (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Nesse contexto, alterações nos padrões do sono vem se tornando cada vez mais comuns, visto que estão presentes em cerca de 80% dos indivíduos diagnosticados com depressão (CHAEAPP; ARAÚJO, 2007). Diante desta situação, uma das classes de psicotrópicos mais

prescrita é a dos benzodiazepínicos (BZD) por suas propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas e relaxantes. Estima-se que a prevalência do uso de BZD na população brasileira seja de 5,6% a 21%, sendo mais frequente em mulheres e idosos (ALVARENGA *et al.*, 2008). Já a taxa de dependência destes medicamentos é estimada de 0,5% (CARLINI; GALDURÓZ, 2005).

O surgimento de evidências científicas sólidas dos benefícios de fitoterápicos por estudos clínicos controlados e metanálises, como por exemplo da *Hypericum perforatum* (erva de São João) dá uma nova perspectiva a esta classe de medicamentos, como interessante opção terapêutica aliada à alopatia convencional e outras formas de medicina complementar e alternativa.

Ao mesmo tempo, é importante manter rigoroso critério ao basear a conduta clínica em evidências científicas consistentes, reconhecendo a existência de efeitos adversos e interações medicamentosas mesmo em medicamentos considerados “naturais” (LINDE, 1996).

Em função do uso crônico e indiscriminado de benzodiazepínicos na população brasileira, torna-se interessante o estímulo ao uso de fitoterápicos com propriedades semelhantes, visando a substituição ou a redução das doses utilizadas de psicotrópicos em casos selecionados. Portanto, este tema será abordado neste trabalho de conclusão de curso, sob a forma de revisão de literatura para o curso de especialização em Medicina de Família e Comunidade.

4 OBJETIVOS

- Reduzir a prevalência do uso crônico e indiscriminado de benzodiazepínicos por meio da introdução de medicamentos fitoterápicos.

4.1 Objetivos Específicos

- Realizar um levantamento dos principais fitoterápicos indicados para distúrbios do sono disponibilizados nas drogarias e farmácias de manipulação.
- Avaliar, através de revisão bibliográfica, potenciais ações, efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas de tais medicações.

5 JUSTIFICATIVA

Este tema foi escolhido devido à crescente prevalência do uso inadequado de medicamentos da classe dos benzodiazepínicos, fato que pode ser observado no dia-a-dia da atenção básica. Suas propriedades ansiolíticas, sedativas e relaxantes aliadas ao aumento da prevalência nos últimos anos de transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão têm levado a um aumento significativo na quantidade de prescrições desta classe de psicotrópicos (ROTH; ROEHR, 2003).

Concomitantemente, observa-se grande desinformação por parte de seus usuários quanto aos possíveis efeitos colaterais e os riscos de seu uso prolongado. A falta de comunicação entre médicos e pacientes pode ser atribuída à alta rotatividade destes profissionais nos serviços de saúde, o que prejudica o desenvolvimento do atributo da longitudinalidade na atenção primária e dificulta a elaboração de um Projeto Terapêutico Singular (PTS).

A insônia é uma condição comum nas sociedades ocidentais, com uma prevalência de distúrbios do sono experimentados por pessoas ao longo de um ano estimada em 85%, enquanto a estimativa de insônia primária é de cerca de 10%. A fisiopatologia por trás dos distúrbios do sono parece envolver hiperexcitação do sistema neuroendócrino causado por anormalidades no ritmo circadiano (envolvendo secreção de melatonina e receptores de adenosina), vias GABA, fatores endócrinos (cortisol alto) e vias excitatórias envolvendo glutamato e aspartato (ROTH; ROEHR, 2003).

O fato é que as prescrições de benzodiazepínicos se fazem muitas vezes de forma indiscriminada, quando diversas outras formas de medicina complementar e alternativa podem contribuir no tratamento destes distúrbios e abreviar os períodos de tratamentos com psicotrópicos ou reduzir as doses utilizadas.

Acredita-se que hipnóticos e sedativos à base de ervas, como a *Valeriana spp.* Atuem por meio da modulação de receptores de adenosina (por exemplo, antagonizando os efeitos bloqueadores da adenosina da cafeína), efeitos melatonérgicos ou via atividade GABAérgica (SARRIS, 2007). A ansiedade que ocorre a partir da modulação GABA também pode ter efeitos soporíferos subsequentes na insônia induzida por estresse, portanto, tais fitoterápicos comumente usados para tratar insônia podem ser potencialmente usados para tratar ansiedade.

Conforme a Resolução da Diretoria Colegiada nº 26/2014 os medicamentos fitoterápicos são obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja

segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas na literatura técnico-científica e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade (BRASIL c, 2014). Como os benzodiazepínicos podem causar efeitos colaterais como sonolência, déficit cognitivo, diminuição da atividade motora, depressão respiratória e, sobretudo, dependência da droga (NASTASY. RIBEIRO; MARQUES, 2008), os fitoterápicos com esta ação representam uma alternativa de baixo risco para o tratamento farmacológico de insônia, com poucas evidências de poderem causar dependência.

Este estudo visa avaliar a eficácia dos fitoterápicos no tratamento da insônia, de forma a esclarecer profissionais de saúde quanto aos seus potenciais benefícios e em consequência fomentar o desenvolvimento científico acerca desta classe de medicamentos.

6 REFERENCIAL TEÓRICO

Como embasamento para os medicamentos pesquisados neste estudo foi utilizada a relação de medicamentos indicados para distúrbios do sono, ansiedade e depressão leve na Lista de Fitoterápicos de Registro Simplificado (BRASIL, 2014b). São eles: *Hypericum perforatum*, indicado como antidepressivo leve; kava-kava (*Piper methysticum*) para ansiedade e insônia por até dois meses; *Valeriana officinalis* como sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade; erva-cidreira (*Melissa officinalis*) como ansiolítico leve e Maracujá (*Passiflora edulis*), também como ansiolítico leve.

Na Resolução da Diretoria Colegiada nº 9/2010 que dispõe sobre a notificação de drogas no âmbito do SUS, são listados como fitoterápicos indicados para quadros de ansiedade e distúrbios do sono: macela (*Achyrocline satureoides*), laranja-amarga (*Citrus aurantium*), capim-limão (*Cymbopogon citratus*), mulungu (*Erythrina verna*), cidreira brasileira (*Lippia alba*), camomila (*Matricaria recutita*), erva-cidreira (*Melissa officinalis*), maracujá (*Passiflora edulis*) e outras plantas da mesma família (*Passiflora alata* e *Passiflora incarnata*). Destes, foram acrescentadas à pesquisa *Erythrina verna*, *Lippia alba*, *Matricaria recutita*, *Matricaria chamomilla*, *Passiflora alata* e *Passiflora incarnata*, além do *Crataegus oxyacantha*, fitoterápico comum nos compostos dispensados nas farmácias brasileiras sobretudo em associação com *Passiflora sp.* Estas drogas vegetais são produtos de venda isenta de prescrição médica destinados ao consumidor final, estando sua efetividade amparada no uso tradicional e na revisão de dados na literatura relacionada ao tema (BRASIL, 2010).

7 METODOLOGIA

7.1 Local do Estudo

A partir da problemática levantada será realizada uma revisão bibliográfica, com metodologia quantitativa, baseada em estudos teóricos e ensaios clínicos randomizados (ECRs) obtidos por outros autores especializados no assunto, trazendo assim conhecimento científico sobre os benefícios do uso de fitoterápicos e os efeitos do uso indiscriminado de benzodiazepínicos.

7.2 Universo

Não haverá delimitação do idioma ou ano de estudo.

7.3 Coleta de Dados / Campo

O estudo será desenvolvido através de revisão de literatura, utilizando para busca nos sites das bibliotecas: PubMed, Scielo e BVS Brasil, além de livros texto. Optou-se por utilizar as seguintes palavras-chave/descriptores: *insomnia*, *phytotherapics*, *benzodiazepines* e *side-effects*.

7.4 Análise dos dados

Os níveis de evidência científica abrangem os graus de recomendação A (evidências de ECRs bem delineados, com padrão consistente de achados na população para a qual a recomendação será feita), B (evidência de desfechos de ECRs com amostra reduzida, análises de subgrupos de ECRs ou revisões sistemáticas de ECRs) e C (evidência proveniente de ensaios clínicos não controlados, não randomizados ou estudos observacionais).

7.5 Aspectos Éticos

O autor não declara qualquer conflito de interesse.

8 RESULTADOS

8.1 Erva-de-são-joão

O gênero *Hypericum Linn.* pertence à família Hypericaceae, compreendendo mais de 450 espécies, sendo *Hypericum perforatum* a mais representativa (VATTIKUTI & CIDDI, 2005). HP é uma planta herbácea perene, distribuída pela Europa, Ásia, norte da África e nos Estados Unidos (PENG; YUAN; YE, 2005). É comumente conhecida como hipérico, orelha-de-gato, alecrim-bravo, arruda-de-são-paulo, arruda-do-campo, milfurada e erva-de-são-joão.

H. perforatum contém ao menos 2 componentes ativos amplamente estudados: hiperforina e hipericina, e a presença de um composto flavonoide “rutina” modula de forma significativa o efeito antidepressivo da planta (WURGLICS; SCHUBERT-ZSILAVECZ, 2006). Importante ressaltar que deve ser usada sob prescrição médica, por apresentar um número maior de contraindicações e interações medicamentosas quando comparada a outros fitoterápicos como maracujá e a valeriana (LORENZI; MATOS, 2008).

Martinez *et al.* (1994) realizaram um estudo randomizado em pacientes que sofriam de depressão maior com padrão sazonal, utilizando 900 mg de HP por dia combinado com a terapia de luz (2 horas/dia). Foi observada redução significativa na pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton em todos os grupos estudados, o que sugere que o tratamento farmacológico com *Hypericum* pode ser uma eficiente terapia para pacientes com distúrbios afetivos sazonais. Wheatley (1999) também estudou a atividade do HP associado à terapia de luz em pacientes que sofriam da distúrbio afetivo sazonal e foi demonstrado que ocorreu melhora significativa na ansiedade e insônia, fatores diretamente relacionados ao quadro de depressão.

Linde *et al.* (1996) revisou 23 estudos randomizados incluindo um total de 1757 pacientes com transtorno depressivo leve a moderadamente severo, em 15 deles as preparações foram comparadas com placebo (sendo que em um destes as preparações eram combinadas com outros extratos fitoterápicos); e outros 8 (6 com extratos isolados e 2 combinações) compararam HP com outro tratamento medicamentoso. As doses utilizadas foram de 900mg de uma a 3 vezes ao dia.

Extratos de *Hypericum* foram significativamente superiores ao placebo (ratio = 2.67; IC 95% 1.78 - 4.01) e com uma eficácia similar aos antidepressivos padrões (preparações isoladas 1.10; 0.93 - 1.31, combinações 1.52; 0.78 - 2.94). Efeitos colaterais ocorreram em 50 (19.8%) dos pacientes com *Hypericum* e 84 (52.8%) dos pacientes com antidepressivos padrões.

Outra vantagem do HP em relação a antidepressivos comuns parece ser sua aceitação, que se mostrou superior à fluoxetina em todos os 5 estudos revisados por Chiovatto *et al.* (2011). Quanto à eficácia, três observaram superioridade do *Hypericum* e os outros dois não constataram diferença significativa entre os grupos. Esses mesmos estudos concordaram quanto à segurança do *Hypericum*, demonstrando efeitos colaterais compatíveis com os do placebo e inferiores ao da fluoxetina.

8.2 Kava-Kava

A kava-kava, awa ou apenas kava (*Piper methysticum*) é uma planta que cresce nas ilhas do Pacífico Sul. É amplamente consumida na região há centenas de anos como uma bebida cerimonial tradicional e por suas propriedades de melhora do humor e alívio do estresse. As preparações tradicionais usam emulsões aquosas das raízes esmagadas ou secas e suas propriedades farmacológicas foram atribuídas a um grupo de componentes conhecidos coletivamente como kavapironas ou kavalactonas, em especial a desmetoxi-iangonina que eleva níveis de dopamina sem afetar diretamente o sistema nervoso central (ARONSON, 2016).

Esses produtos foram trazidos para o ocidente e comercializados para o tratamento de ansiedade leve, insônia e síndrome pré-menstrual, e eram vendidos sem receita médica. No entanto, as formulações utilizadas contendo extratos lipídicos de kava comumente causavam reações adversas, por vezes severas como hepatotoxicidade, o que levou a seu banimento em diversos países europeus e norte-americanos no início deste século. Dependendo da preparação e da dose utilizada, os efeitos adversos foram relatados em 1,5 – 2,3% dos indivíduos. No entanto, os banimentos foram revertidos em todos os países exceto a Polônia, porém seu uso e distribuição se tornou mais restrito (ARONSON, 2016).

Pittler e Ernst (2000) revisaram um total de 7 estudos randomizados duplo-cegos comparando preparações de kava em doses de 60 a 240 mg com placebo em 377 pacientes portadores de transtorno de ansiedade. Todos os estudos demonstraram um benefício significativo da kava comparada ao placebo sem que nenhum dos limites inferiores de IC 95% contendo o zero. Houve uma redução significativa no escore utilizado (Escala para Ansiedade de Hamilton) em favor do extrato de kava com diferença ponderada das médias = 9.69 (IC 95%: 3.54, 15.83). Quanto às reações adversas, 5 estudos relataram sintomas estomacais, inquietação, sonolência, tremores, cefaleia e cansaço. 2 estudos (31% dos pacientes revisados) relataram a ausência de reações adversas com o uso de kava.

8.3 Valeriana

A valeriana (*Valeriana officinalis*) é uma espécie tradicional com ação comprovada para o tratamento de quadros de ansiedade e insônia (Brasil, 2014b). Seus constituintes ativos são sesquiterpenos, ácido valerênico e ácido acetoxivalerênico presentes em suas raízes (PATOČKA, 2010). Muitas formulações comercializadas contêm combinações com erva-cidreira, maracujá ou lúpulo.

Barrett (2004) listou 15 estudos randomizados usando valeriana para melhorar o sono ou reduzir estresse, de forma isolada ou em combinação com erva-cidreira ou lúpulo. Destes 15 estudos, 6 foram considerados de qualidade suficiente para substanciar achados de melhora subjetiva na qualidade do sono. O maior deles envolveu 117 pacientes portadores de insônia primária que fizeram uso de placebo ou de 600mg de extrato de valeriana, porém as concentrações utilizadas nos demais estudos variavam de 120 a 900mg.

De forma geral, foram vistas melhoras significativas no quadro de insônia, na sensação de restauração após o sono e no bem-estar geral em relação ao placebo. Houve alguma melhora após 14 dias, mas os resultados foram mais acentuados após 28 dias. Alguns destes estudos compararam valeriana com benzodiazepínicos (oxazepam e flunitrazepam), demonstrando eficácia semelhante, porém sem os efeitos colaterais comumente encontrados como diminuição do nível de concentração, do estado de alerta e do tempo de reação pela manhã, decorrentes da supressão do sono REM.

Quanto aos efeitos colaterais da valeriana, a análise demonstrou haver uma boa tolerabilidade e baixo índice de reações adversas. 8 dos 15 estudos demonstraram algum efeito colateral como tonturas, cefaleia, sudorese, tremores, náuseas, prurido noturno, distúrbios do sono e fadiga. No entanto, mais efeitos colaterais foram relatados nos grupos placebos do que nos grupos de valeriana. Um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego com 54 participantes concluiu que a administração do fitoterápico não alterou a concentração e o grau de alerta necessário para dirigir veículos ou operar máquinas, e que não havia efeito aditivo com álcool.

8.4 Erva-cidreira

O erva-cidreira é dado a três espécies diferentes, *Melissa officinalis* L. (melissa), *Lippia alba* (cidrila) e *Cymbopogon citratus* (capim-cidreira ou capim-limão). A primeira delas, melissa, é indicada para alívio da ansiedade leve e auxílio ao sono; auxiliar nos sintomas de queixas gastrintestinais, incluindo inchaço e flatulência (LORENZI e MATOS, 2008). Seus efeitos sedativos foram documentados utilizando estudos *in vivo* em ratos em combinação com outros fitoterápicos como valeriana. Também possui efeito antitireoideano e antiviral, sendo utilizada de forma tópica em lesões causadas pelo *Herpes simplex* labial (HEINRICH, 2012).

Cases *et al.* (2011) realizou um estudo com 20 voluntários sofrendo de distúrbios leves a moderados de ansiedade e insônia. Após 15 dias do uso de 600mg de *Melissa officinalis* L., foi observada a redução de manifestações de ansiedade em 18% e insônia em 42%. 95% dos voluntários responderam ao tratamento, sendo que 70% relataram remissão completa da ansiedade, 85% da insônia, e 70% de ambas.

Também conhecida como cidreira ou cidrilha, a *Lippia alba* é um arbusto nativo do Brasil utilizado na medicina tradicional brasileira sob a forma de chá preparado com suas folhas e indicado como ansiolítico, efeito atribuído a seus componentes monoterpênicos, dentre estes a carvona e o limoneno. Estes constituintes podem ter importante papel nas atividades depressoras sobre o SNC, inclusive com atividade anticonvulsivante em modelos de convulsão induzida por pentilenotretazol em camundongos, que pode ser mediada por receptores GABA. Também possui propriedades analgésicas e antiespasmódicas da qual julga-se ser devido à presença do mirceno, presente em outras espécies como o *Cymbopogon citratus*. Um de seus quimiotipos também tem atividade mucolítica, facilitando a expectoração. Recomenda-se a ingestão de 3 a 6 g/dia da planta seca ou pó (SAAD *et al.*, 2016).

Um estudo com ratos conduzido por Gurgel do Vale *et al.* (2002) evidenciou atividade miorrelaxante e sedativa dos componentes citral, mirceno e limoneno, com aumento da duração do sono induzido por barbitúricos em altas doses, porém sem efeito ansiolítico, e sim um discreto efeito ansiogênico em altas doses.

8.5 Passiflora

A denominação do gênero *Passiflora* foi dada pelos sacerdotes espanhóis e tem como referência a sua flor, que é considerada a “flor da paixão” devido à sua forma semelhante a uma coroa de espinhos com que Jesus foi crucificado. Os significados dos epítetos são: *alata*, com asa; *edulis*, comestível; e *incarnata*, vermelho. Essas espécies já eram utilizadas pelos povos nativos do Brasil, que a nomearam Murucuyá, que em tupi significa “planta que faz vaso”. Os espanhóis aprenderam a utilizar com os astecas que as usavam como sedativa para tratar insônia e o nervosismo (SAAD *et al.*, 2016).

Seus efeitos ansiolíticos e sedativos se dão devido ao flavonoide crisina, capaz de reduzir a atividade locomotora de ratos na dose de 25mg/kg, além de um efeito ansiolítico na dose de 1mg/kg (ZANOLI; AVALLONE; BARALDI, 2000). Tal substância possui alta afinidade com o receptor central GABA-benzodiazepínicos, promovendo ação semelhante sem o efeito amnésico desta classe de medicamentos (SALGUEIRO *et al.*, 1997).

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo publicado por Ngan e Conduit (2011), 41 participantes foram expostos a um tratamento com chá de *Passiflora incarnata* por sete dias, preencheram um diário de sono diariamente, e preencheram o Invetário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberg na última manhã. Dez participantes também realizaram polissonografia na última noite do tratamento. A análise dos diários demonstrou uma melhora significativa a qualidade do sono com o uso da passiflora em comparação ao placebo ($t(40) = 2.70, p < 0.01$), sugerindo que seu uso sob a forma de chá poderia ser benéfico a adultos com leves flutuações na qualidade do sono.

Outro estudo comparativo entre *P. incarnata* e *P. edulis* mostrou que o extrato metanoico de *P. incarnata* apresentou uma significativa ação ansiolítica na dose de 125mg/kg VO, e efeito sedativo em doses acima de 300mg/kg, enquanto *P. edulis*, nesta mesma dose não foi ativa. Por outro lado, extratos hidroetanólicos das folhas de *P. alata* e *P. edulis* mostraram efeito ansiolítico nas doses de 50, 100 e 150 mg/kg (PETRY *et al.*, 2001).

Além disso, um ensaio realizado com camundongos mostrou que a associação entre extratos de *Passiflora incarnata* e kava-kava causou intensa diminuição da hipermotilidade induzida pela anfetamina e prolongamento de sono induzido por barbitúricos de forma superior à administração de cada extrato separadamente (CAPASSO; SORRENTINO, 2005).

8.6 Espinheiro-alvar

A espécie *Crataegos oxyacanta*, também conhecida como crataego, pilriteiro ou espinheiro-alvar, é componente comum nos fitoterápicos brasileiros, inibe a bomba de sódio potássio, melhorando a função cardíaca através da vasodilatação periférica enquanto melhora a perfusão coronariana (BRASIL, 2014b). De origem europeia, foi citado por Teofrasto, Plínio e Dioscórides por sua propriedade de diminuir o mal-estar das menstruações dolorosas e abundantes. No século 14 era recomendado para tratamento de gota e no século 18 para leucorreia. No século 19, foram descobertas suas propriedades cardiotônicas, com atividade cronotrópica não-mediada por bloqueio de receptores beta-adrenérgicos e efeito inotrópico positivo além do efeito vasodilatador por estimular a liberação de óxido nítrico (WANG; XIONG; FENG, 2013).

Um estudo realizado por Can *et al.* (2010) evidenciou uma diminuição das atividades locomotoras e comportamento exploratório em camundongos, além de potente efeito analgésico antagonizado pela naloxona. Essas descobertas indicam um uso potencial no alívio de estresse e distúrbios de sono.

8.7 Mulungu

O mulungu (*Erythrina verna*, *Erythrina velutina*, *Erythrina mulungu*), é indicado para quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave (RIBEIRO, 2006). A utilização de sua casca na medicina popular vem desde a antiguidade e está intimamente ligado a rituais místicos e religiosos dos povos indígenas e negros antigos, e o termo mulungu é empregado para designar o “Ser Supremo” em 25 línguas e dialetos do leste africano, sendo associado ao trovão e à chuva (SAAD *et al.*, 2016).

Um estudo em camundongos realizados por Dantas, Oliveira e Bandeira (2004) evidenciaram que doses menores (10mg/kg) de mulungu interferiram no processo mnemônico de diferentes tarefas, enquanto doses maiores (50 e 100 mg/kg) os principais efeitos foram a ação sedativa e de bloqueio neuromuscular.

Um estudo controlado com placebo foi realizado para avaliar os resultados da administração de 500mg de *E. mulungu* 1 hora antes de pacientes serem submetidos à extração dentária do terceiro molar. Questionários e parâmetros físicos foram analisados e concluiu-se que o mulungu exerceu efeitos ansiolíticos sem que ocorressem mudanças nos parâmetros fisiológicos (SILVEIRA-SOUTO *et al.*, 2014).

8.8 Camomila

A camomila (*Matricaria chamomilla* L., *Matricaria recutita*) é indicada como sedativo e ansiolítico leve (BRASIL, 2016). Seu efeito se dá devido à presença do flavonoide apigenina, capaz de reduzir a atividade locomotora quando injetada em ratos em uma dose mínima efetiva de 25mg/kg. O efeito sedativo deste flavonoide não pode ser atribuído a uma interação com receptores GABA-benzodiazepínicos, uma vez que não foi neutralizado pelo antagonista de benzodiazepínicos Flumazenil (ZANOLI, 2000). Entretanto, de forma similar à crisina da Passiflora, a apigenina não possui efeito amnésico na aquisição ou retenção de tarefas em ratos, mesmo em doses superiores às utilizadas para obtenção do efeito ansiolítico. A apigenina ainda demonstrou discreta melhora no desempenho das sessões de treinamento e, quando administrada no pós-treinamento, na retenção do conhecimento adquirido na sessão de testes (SALGUEIRO *et al.*, 1997).

Em um estudo realizado por Keefe *et al.* (2016) com pacientes portadores de insônia primária, após uso de 1500mg por dia de *Matricaria chamomilla* por 8 semanas foi observada uma resposta clinicamente significativa em 58,1% dos pacientes, resultados comparáveis aos das medicações ansiolíticas convencionais, porém com melhor aceitação, tolerabilidade e sem efeitos adversos graves relatados.

Zick *et al.* (2011) realizou um estudo duplo-cego, controlado por placebo envolvendo 34 pacientes com insônia primária por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram feitos uso de 270mg de camomila ou placebo por 28 dias. Não houve diferenças significativas entre os grupos no tempo total de sono, eficiência ou qualidade do sono e número de despertares noturnos. A camomila demonstrou uma modesta vantagem na disposição diurna, porém sem significância estatística.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A despeito da escassez relativa de ensaios clínicos randomizados envolvendo fitoterápicos em comparação a medicamentos alopáticos convencionais, foi possível encontrar evidências significativas de seus benefícios no tratamento de insônia. A maioria dos estudos em humanos incluiu uma quantidade amostral reduzida, portanto quando não foram encontrados ensaios clínicos ou meta-análises relevantes as buscas foram direcionadas a estudos fisiológicos e seus efeitos na execução de tarefas em ratos.

As principais evidências encontradas envolviam os fitoterápicos erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum*), valeriana (*Valeriana officinalis*) e kava-kava (*Piper methysticum*), porém a maioria destes buscava estabelecer associações entre o uso destes medicamentos e a melhora dos sintomas de ansiedade, e, por consequência, insônia secundária a esta. Os resultados destes três medicamentos se mostraram os mais promissores, com eficácias superiores ao placebo na grande maioria dos estudos. Em algumas situações, foram comparáveis até mesmo aos benzodiazepínicos, com a vantagem de um menor número de efeitos colaterais relatados.

Destaca-se também o potencial benefício de plantas dos gêneros *Passiflora* e *Melissa*, com boa resposta em flutuações de sono, sobretudo de intensidade leve.

Assim, identificamos que o uso de fitoterápicos vem demonstrando eficácia satisfatória no tratamento de quadros leves a moderados de insônia, seja esta primária ou secundária a outras patologias como o transtorno de ansiedade, mostrando-se como uma opção terapêutica interessante em comparação à classe dos benzodiazepínicos. Isto pois não parecem apresentar a mesma frequência de efeitos colaterais, como a diminuição da atividade psicomotora, o prejuízo na memória e o risco de dependência e tolerância.

Ainda assim, nota-se uma deficiência na produção científica voltada aos benefícios dos fitoterápicos, sendo necessários mais estudos envolvendo esta classe de medicamentos para que se possa implementar com absoluta segurança a prática fitoterápica no âmbito de saúde pública.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, J. M; LOYOLA FILHO, A.I.; FIRMO, J. O. A. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 7–11, 2008.

ARONSON, J.K. **Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions**. 16 ed. p. 777-780, 2016.

BARRETT, M. **The handbook of clinically tested herbal remedies**. New York: The Haworth Herbal Press, v. 2, p. 1197-1214, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas Integrativas e Complementares em Saúde: uma realidade no SUS. Revista Brasileira de Saúde da Família**. Ano IX, Ed. Especial (maio/2008). Ministério da Saúde, p. 76, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde**. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Cadernos de Atenção Básica, n. 31, 2012.

BRASIL a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa Nº 4, DE 18 DE JUNHO DE 2014. **Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/>. Acesso em 06 de abril de 2021.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa no. 02 de 13 de maio de 2014. Publica a “**Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado**” e a “**Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado**”. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/>. Acesso em 06 de abril de 2021.

BRASIL c. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC No. 26, DE 13 DE MAIO DE 2014. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0026_13_05_2014.pdf/d6e5b9d7-dc13-46ce-bfaa-6af74e8a2703. Acesso em 08 de julho de 2021.

BRASIL. **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. 1ª. edição. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC Nº. 84, DE 17 DE JUNHO DE 2016. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0084_17_06_2016.pdf. Acesso em 08 de julho de 2021.

CAN, O.D. *et al.* Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. **Pharmaceutical Biology**, v.48, n. 8, p. 924-931, 2010.

CAPASSO, A.; SORRENTINO, L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of kava kava and passiflora extracts combination. **Phytomedicine**, v. 12, n. 1, p. 39-45, 2005.

CARLINI, E.A.; GALDURÓZ, J.C.F. **II Levantamento Domiciliar Nacional sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil** - 2006. São Paulo, CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2006.

CASES, J. *et al.* Pilot trial of *Melissa officinalis* L; leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. **Medical Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 4, n. 3, p. 211-218, 2011.

CHELLAPPA, S. L.; ARAÚJO, J. F. Sleep and Sleep Disorders in Depression. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.34, n. 6, p. 285-289, 2007.

CHIOVATTO, R. D. *et al.* Z. Fluoxetina ou *Hypericum* no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado: uma revisão. **Arquivos Brasileiros de ciências da Saúde**, v.36, n. 3, p. 168-175, 2011.

DANTAS, M.C.; OLIVEIRA, F.S.; BANDEIRA, S.M. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 43, n. 1, p. 129-133, 2004.

GURGEL DO VALE, T. *et al.* Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. **Phytomedicine**, v. 9, n. 8, p. 709-714, 2002.

HEINRICH M. *et al.* **Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy**. Churchill Livingstone, Londres, 2012.

KEEFE, J.R. *et al.* Short-term open-label Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder, **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1699-1705. 2016.

LINDE, K. *et al.* St John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. **British Medicin Journal**, v. 313, p. 253-258, 1996.

LORENZI, H.; MATOS, F.J. de A. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2ª ed. Nova Odessa, Instituto Plantarum, 2008.

MARTINEZ, B. *et al.* *Hypericum* in the treatment of seasonal affective disorders. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, n. 1, p. 29-33, 1994.

NASTASY, H.; RIBEIRO, M.; MARQUES, A. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. **Projeto diretrizes**, p. 1–10, 2008.

NGAN, A. CONDUIT, R. A double-blind, placebo controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. **Pythotherapy Research**, v. 25, n. 8, p. 1153-1159, 2011.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas**. Washington, D.C.: PAHO, 2018.

PATOČKA, J; JAKL, J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 8, n. 1, 2010.

PENG, Y.; YUAN, J.; YE, J. Determination of active components in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) by capillary electrophoresis with electrochemical detection. **Electroanalysis**, v. 17, n. 12, p. 1091-1096, 2005.

PETRY, R.D *et al.* Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. **Phytotherapy Research**, v.15, n.2, p. 162-165, 2001.

PITTLER M H, ERNST E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 20, n. 1, p. 84-89, 2000.

RIBEIRO, M.D. *et al.* Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, p. 263-270, 2006.

ROTH, T.; ROEHRS, T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. **Clinical Cornerston Chronic Insomnia**, n. 5, p. 5-15, 2003.

SALGUEIRO, J.B. *et al.* Anxiolytic Natural and Synthetic Flavonoid Ligands of the Central Benzodiazepine Receptor Have no Effect on Memory Tasks in Rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 58, n. 4, p. 887-891, 1997.

SARRIS, J. Herbal medicinas in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. **Phytotherapy Research**, n. 21, p. 703-716, 2007.

SAAD, G.A. *et al.* **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na clínica prática**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SILVEIRA-SOUTO, M.L. *et al.* Effect of *Erythrina mulungu* on anxiety during extraction of third molars. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 19, n. 5, p. 518-524, 2014.

VATTIKUTI, U.M.R.; CIDDI, V. An overview on *Hypericum perforatum* Linn. **Natural Product Radiance**, v. 4, n. 5, p. 368-381, 2005.

WHEATLEY, D. *Hypericum* in seasonal affective disorder (SAD). **Current Medical Research and Opinion**, v. 15, n. 1, p. 33-37, 1999.

WILLIAMSON, E.M. Synergy and Other interactions in phytomedicines. **Phytomedicine**, n. 8, p. 401-409, 2001.

WANG, J.; XIONG, X.; FENG, B. Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention: an evidence based approach. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013**, 2013.

WURGLICS, M.; SCHUBERT-ZSILAVECZ M. *Hypericum perforatum*: a “modern” herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients. **Clinical Pharmacokinetics**, n. 45, p.449-468, 2006.

ZANOLI, P.; AVALLONE, R.; BARALDI, M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. **Fitoterapia**, n. 71, p. 117-123, 2000.

ZICK, S.M. *et al.* Preliminary examination of the efficacy of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebo-controlled pilot study. **BMC Complementary and Anternative Medicine**, v. 11, n. 78, 2011.