

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - *CAMPUS* SOROCABA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA

MARIANA PAIVA SANTOS

**PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS COM INDICAÇÃO PARA
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

SOROCABA - SP

2024

MARIANA PAIVA SANTOS

**PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS COM INDICAÇÃO PARA DISTÚRBIOS
DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Humanas e Biológicas, ao Departamento de Biologia da Universidade Federal de São Carlos - *campus* Sorocaba, para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Fúlvio Rieli Mendes

Co-orientadora: Andréa Onofre de Araújo

Sorocaba - SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Mariana Paiva

Plantas Medicinais de Interesse ao SUS com indicação para distúrbios do Sistema Nervoso Central / Mariana Paiva Santos -- 2024.
59f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba
Orientador (a): Fúlvio Rieli Mendes
Banca Examinadora: Júlio César de Moraes, Joaquim Maurício Duarte Almeida
Bibliografia

1. Plantas medicinais. 2. ReniSUS. 3. Sistema Nervoso Central. I. Santos, Mariana Paiva. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano -
CRB/8 6979

Folha de Aprovação

MARIANA PAIVA SANTOS

**PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS COM INDICAÇÃO PARA
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Humanas e Biológicas, ao Departamento de Biologia da Universidade Federal de São Carlos - *campus* Sorocaba, para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Sorocaba, 24 de Janeiro de 2024

Orientador _____

Prof. Dr. Fúlvio Rieli Mendes

Universidade Federal do ABC

Membro 1 _____

Prof. Dr. Júlio César de Moraes

Universidade Federal de São Carlos

Membro 2 _____

Prof. Dr. Joaquim Maurício Duarte Almeida

Universidade Federal de São João Del-Rei

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Dário e Mariângela, e ao meu irmão, Dário, que sempre fizeram o possível e o impossível para me ver feliz e que não mediram esforços para que eu realizasse meus sonhos.

Ao Ygor, que foi minha calma em meio ao caos, não soltou minha mão em nenhum minuto, sempre clareou meus pensamentos e me ensinou novos sentimentos. A vida é melhor na sua companhia.

Aos meus tios, Marcelo e Tatiana, que me deram meu maior presente e inspiração, a Valentina, que me ensina todos os dias e a quem eu dedico toda minha futura carreira acadêmica.

Aos meus orientadores, Fúlvio e Andréa, que sempre me forneceram conhecimento e suporte neste e em outros momentos.

Aos meus amigos e amigas que fiz durante esta jornada, que se tornaram família, que não permitiram que eu desistisse em instante algum e sempre me confortaram.

RESUMO

Os distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) acometem uma grande parcela da população e, por terem etiologia complexa, os fármacos hoje disponíveis ainda apresentam, em alguns casos, eficácia limitada, bem como apresentam uma série de efeitos colaterais. A ansiedade é um transtorno que afeta cada vez mais pessoas no mundo inteiro e alguns indivíduos não respondem bem aos medicamentos ansiolíticos convencionais, os quais podem desenvolver tolerância e levar à dependência, entre outros efeitos adversos. As plantas medicinais e os fitoterápicos podem ser considerados uma promissora alternativa para o tratamento da ansiedade e outros distúrbios do SNC. Assim, o conhecimento etnobotânico e o embasamento empírico do uso tradicional de produtos naturais geram interesse de órgãos governamentais para o desenvolvimento de novos fármacos a serem distribuídos para a população. Para isso, em 2009 o Ministério da Saúde lançou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (ReniSUS) com o objetivo de orientar estudos e pesquisas para elaborar um conjunto de plantas a serem distribuídas no SUS com variadas indicações. Destas, somente cinco espécies possuem indicação para o SNC como auxiliar no tratamento da ansiedade e distúrbios do sono, sendo elas a *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*, *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu* e *Alpinia zerumbet*. Todas essas espécies possuem indicação embasada por estudos científicos, em algum grau, conforme constatado pelos artigos selecionados para este trabalho, porém são raros os estudos clínicos com tais espécies. Outras espécies que não estão presentes no ReniSUS possuem indicação de uso para distúrbios do SNC descritas em outros documentos técnicos e governamentais, de modo a sugerir que as mesmas poderiam também ser incluídas na relação do ReniSUS.

Palavras-chave: *Alpinia zerumbet*; ansiedade; *Erythrina mulungu*; *Passiflora alata*; *Passiflora edulis*; *Passiflora incarnata*; ReniSUS

ABSTRACT

Disorders of the Central Nervous System (CNS) affect a large portion of the population and, as they have a complex etiology, the drugs available today still present, in some cases, limited effectiveness, as well as presenting a series of side effects. Anxiety is a disorder that affects more and more people around the world and some individuals do not respond well to conventional anxiolytic medications, which can lead to the development of tolerance and dependence, among other adverse effects. Medicinal plants and herbal medicines can be considered a promising alternative for the treatment of anxiety and other CNS disorders. Thus, ethnobotanical knowledge and the empirical basis of the traditional use of natural products generate interest from government agencies in the development of new drugs to be distributed to the population. The Ministry of Health launched in 2009 the National List of Medicinal Plants of Interest to the SUS (ReniSUS) with the aim of guiding studies and research to develop a set of plants to be distributed in the SUS for various indications. Of these, only five species are indicated for CNS disorders as an aid in the treatment of anxiety and sleep disorders, being the *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*, *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu* and *Alpinia zerumbet*. All of these species have indications based on scientific studies, at some degree, as confirmed by the articles selected for this work, but clinical studies with such species are scarce. Other species that are not present in ReniSUS have indications for use in CNS disorders described in other technical and government documents, suggesting that they could also be included in the ReniSUS list.

Keywords: *Alpinia zerumbet*; anxiety; *Erythrina mulungu*; *Passiflora alata*; *Passiflora edulis*; *Passiflora incarnata*; ReniSUS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Espécies que possuem indicação para distúrbios do SNC presentes no ReniSUS, FFFB e Registro Simplificado	14
Figura 1 - Flor de maracujá-vermelho (<i>Passiflora incarnata</i>)	16
Figura 2 - Flor de maracujá-azedo (<i>Passiflora edulis</i>)	19
Figura 3 - Flor de maracujá-doce (<i>Passiflora alata</i>)	22
Figura 4 - Árvore com inflorescências de mulungú (<i>Erythrina mulungu</i>)	24
Figura 5 - Cacho de flores de colônia (<i>Alpinia zerumbet</i>)	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS	13
3. RESULTADOS	14
3.1. ESPÉCIES SELECIONADAS	14
3.2. <i>Passiflora incarnata</i> L.	16
3.3. <i>Passiflora edulis</i> Sims	19
3.4. <i>Passiflora alata</i> Curtis.	21
3.5. <i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth	23
3.6. <i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) BL Burtt & R.M.Sm.	26
3.7. DEMAIS ESPÉCIES	28
4. DISCUSSÃO	34
5. CONCLUSÃO	42
6. REFERÊNCIAS	43
7. ANEXOS	58

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) são alterações no funcionamento normal da atividade e funções do SNC e incluem ansiedade, depressão, esquizofrenia, epilepsia e doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e doença de Parkinson, entre tantos outros. Estes distúrbios acometem um número expressivo de pessoas no mundo inteiro e, até o momento, muitas destas doenças ainda não tem sua etiologia completamente compreendida, fazendo com que as terapias existentes nem sempre sejam totalmente eficazes. Deste modo, pesquisadores de todo o globo unem esforços para elucidar as características fisiológicas e mecanismos destas doenças para que seja possível desenvolver novos tratamentos e medicamentos para melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

A ansiedade é um transtorno que atinge, estimadamente, 3,6% da população global (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022), devido, principalmente, ao estilo de vida contemporâneo que expõe muitas pessoas a situações estressantes diversas, podendo manifestar-se como um comportamento agitado e levar a alterações em parâmetros fisiológicos do indivíduo, como, por exemplo, alteração na frequência respiratória, pressão arterial e frequência cardíaca (CUNHA; AMORIM; GERCINA; OLIVEIRA; MENEZES; GROppo; SOUZA, 2020). Os transtornos de ansiedade são condições prevalentes e incapacitantes, muitas vezes crônicas e altamente comórbidas (SARRIS; MCINTYRE; CAMFIELD, 2013), que podem prejudicar a concentração e memória, bem como levar a distúrbios afetivos, como depressão, esquizofrenia e transtorno de estresse pós-traumático (JANDA; WOJTKOWSKA; JAKUBCZYK; ANTONIEWICZ; SKONIECZNA-ŚYDECKA, 2020). O transtorno de ansiedade pode acarretar distúrbios do sono, que contribuem para o aumento da utilização dos cuidados de saúde e da morbidade associada, provocando um grande impacto social e individual (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013).

O estilo de vida contemporâneo é responsável pela ampla utilização de substâncias ansiolíticas, principalmente as do grupo dos benzodiazepínicos, porém, esses medicamentos promovem muitos riscos associados ao seu uso, como dependência, síndrome de abstinência e redução dos reflexos motores (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020). Embora as farmacoterapias convencionais e as intervenções psicológicas sejam abordagens de primeira linha, os medicamentos à base de plantas podem oferecer uma opção adicional e integrativa segura e eficaz (SARRIS; MCINTYRE; CAMFIELD, 2013). Por isso, a ansiedade representa a área de pesquisa mais ampla na busca de medicamentos fitoterápicos em transtornos psiquiátricos (SARRIS, 2018).

O Brasil é um país de grande interesse para a etnofarmacologia, a ciência que estuda a terapêutica tradicional popular por determinados grupos sociais ou étnicos, devido à sua grande riqueza cultural e biológica (ELISABETSKY; WANNMACHER, 1993). Além de o país ter uma das maiores biodiversidades do planeta, o sincretismo de grupos humanos contribui para um conhecimento ancestral adjunto ao uso de plantas medicinais, proporcionando um enorme potencial para o desenvolvimento de pesquisas com resultados em tecnologias e terapêuticas apropriadas (BRASIL, 2006). Historicamente, o Brasil é um país extremamente rico etnobotanicamente, pois a adaptação de diversos grupos indígenas aos abundantes recursos biológicos de habitats diversificados gerou sistemas de conhecimento local inestimáveis, que incluem informações extensas sobre os usos de plantas e espécies de utilidade medicinal, que, futuramente, foram enriquecidas por populações africanas e europeias em muitas partes do país (ELISABETSKY; WANNMACHER, 1993).

Estima-se que 25% do faturamento da indústria farmacêutica brasileira seja obtido pelas vendas de derivados de plantas (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014), o que demonstra tratar-se de um mercado lucrativo. Os tratamentos medicinais de origem vegetal são amplamente utilizados no Brasil como parte de uma terapêutica complementar e integrativa, em destaque por pacientes que estão em tratamento de doenças crônicas e fazendo uso de outros medicamentos (SANTOS; GUIMARÃES; NOBRE; PORTELA, 2011). O grande uso de medicamentos de origem vegetal pela população pode ser explicado devido ao baixo custo e fácil acesso (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014). Entretanto, é importante ressaltar a diferença entre fitoterápicos e plantas medicinais, para evitar possíveis confusões. As plantas medicinais são utilizadas na profilaxia, alívio e cura, geralmente utilizadas na medicina popular, como chás e infusões (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014). Em contrapartida, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) considera como medicamento fitoterápico aquele obtido exclusivamente de matérias-primas de origem vegetal, com qualidade constante e reprodutível e cuja eficácia e segurança sejam caracterizados por levantamentos etnofarmacológicos, documentações técnico-científicas em publicações ou ensaios clínicos (SANTOS; GUIMARÃES; NOBRE; PORTELA, 2011). Além disso, a Anvisa, através do Ministério da Saúde, em sua instrução normativa n° 02 (ANVISA, 2014a), disponibiliza uma lista de espécies para registro simplificado de fitoterápicos, contendo uma relação de plantas medicinais e suas indicações, partes utilizadas, formas de uso, etc. Mais detalhes serão apresentados na seção 3.1.

Estratégias para a valorização e o incentivo do uso de produtos naturais têm sido observadas em diversos países, com a publicação de farmacopeias descrevendo os usos e formas de preparos de drogas vegetais e políticas para regulamentação da produção, registro e utilização de fitoterápicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS), por sua vez, promove o uso de terapias alternativas integradas ao conhecimento técnico da Medicina Ocidental desde 1976 (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014). No Brasil, por meio do Decreto N° 5.813, de 22 de junho de 2006, foi aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que tem como objetivo principal a garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, assim como ao fortalecimento das cadeias e arranjos produtivos, juntamente ao uso sustentável da biodiversidade brasileira (BRASIL, 2006). Também em 2006, o Ministério da Saúde disponibilizou opções terapêuticas e preventivas, entre elas plantas medicinais e fitoterápicos aos usuários do Sistema Único de Saúde, o SUS (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014).

O SUS tem como principal função a garantia ao acesso universal dos brasileiros à medicamentos, exames e consultas, garantindo o direito fundamental e inerente ao ser humano de acesso à saúde, inclusive daqueles que não possuem condições econômicas e sociais de se inserirem nesse contexto. Assim, a ampliação de opções terapêuticas ofertadas a usuários do SUS, com a garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia com segurança, eficácia e qualidade é uma estratégia essencial que objetiva a melhoria da atenção à saúde da população, sua inclusão social e seu uso racional (BRASIL, 2006). Além disso, o baixo custo e a compatibilidade cultural podem incentivar a utilização desses medicamentos nos cuidados de saúde primários e podem compensar a falta crônica de fármacos nestes serviços (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014). Entretanto, antes da disponibilização de fitoterápicos e plantas medicinais à população, os mesmos devem passar por testes de validação de efeitos farmacológicos, análises toxicológicas e serem registrados na Anvisa (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014).

No ano de 2009, o Ministério da Saúde criou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (ReniSUS). Nesta relação, constam 71 plantas que já são utilizadas nos serviços de saúde estaduais e municipais, no conhecimento tradicional e em estudos químicos e farmacológicos e que possuem o potencial de avançar nas etapas produtivas e de gerar produtos de interesse ao SUS (BORGES; SALES, 2018). O objetivo

final desta relação é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração de um conjunto de plantas medicinais e fitoterápicos a serem disponibilizados para o uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinadas doenças (BORGES; SALES, 2018). Chama a atenção que estas plantas, em geral, são indicadas para problemas mais simples de saúde, sendo raro na lista a presença de plantas com ação sobre o SNC.

Assim, o objetivo deste trabalho é verificar quais espécies de plantas que estão presentes no ReniSUS possuem indicação para distúrbios do SNC e se constam na Farmacopeia Brasileira, com indicações de uso, de preparo, entre outras informações. Além disso, buscou-se a validação das possíveis atividades desempenhadas por essas espécies através da leitura e análise de artigos científicos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A primeira etapa do trabalho consistiu em pesquisar na ReniSUS (Anexo I) as espécies que possuíam alguma indicação para atuação no SNC. Posteriormente, as informações obtidas foram checadas na 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB) da Anvisa para certificar a indicação e também adquirir conhecimento sobre formulações, advertências e modos de uso, entre outros. Também foram verificadas se as espécies constavam na Farmacopeia Brasileira. Ademais, também foram analisadas as espécies que constam na Instrução Normativa de nº 02 de 2014 presentes na lista de medicamentos fitoterápicos de Registro Simplificado que possuíam indicações para o SNC. Na sequência, todas as plantas existentes nesses três documentos foram listadas em uma tabela para fins de comparação e análise, todavia, somente as espécies presentes no ReniSUS foram abordadas com maior profundidade.

Após a identificação e confirmação das plantas com indicação para distúrbios do SNC, iniciou-se a busca de artigos científicos em diversos bancos de dados, como Google Acadêmico, PubMed, LILACS, Web of Science e a Biblioteca Virtual em Saúde, do Ministério da Saúde. Não houveram limitadores como período da publicação ou idioma do estudo, apenas priorizando artigos científicos mais recentes. Todavia, não foram encontradas publicações que estivessem em outro idioma, senão português ou inglês. As palavras-chave utilizadas foram "anxiety"; "clinical trials"; "properties"; "mechanism of action"; "anxiolytic" e "central nervous system", além dos nomes científicos das espécies selecionadas: "*Passiflora incarnata*"; "*Passiflora edulis*"; "*Passiflora alata*"; "*Erythrina mulungu*"; "*Alpinia zerumbet*". Também foram exploradas as monografias publicadas pelo Ministério da Saúde acerca de cada uma das espécies selecionadas e outras eventuais publicações relacionadas.

Além disso, foram realizadas pesquisas relacionadas à legislação e consultados documentos como a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e outras normativas, para verificar a lei brasileira e como funcionam as regulamentações de fitoterápicos no país. Por fim, foi realizada uma busca no site de consultas da Anvisa para a verificação de medicamentos válidos comercializados no Brasil que contenham cada uma das plantas estudadas.

Ademais, foram verificados a taxonomia e o registro das espécies, juntamente com suas características morfológicas e sua distribuição geográfica no site REFLORA - Brazilian Plants: Historic Rescue and Virtual Herbarium for Knowledge and Conservation of the Brazilian Flora, no website Flora do Brasil.

Os resultados foram analisados e discutidos na sequência.

3. RESULTADOS

3.1. ESPÉCIES SELECIONADAS

Após o levantamento inicial nas listas do ReniSUS, do FFFB e da lista de Registro Simplificado, obteve-se uma relação de 17 espécies de plantas com indicação de atividade no SNC, conforme listado na Tabela 1. Esta tabela apresenta o nome científico das espécies, seus respectivos nomes populares, indicações e em quais documentos a planta estava descrita. Das espécies selecionadas, 5 são nativas do Brasil e 12 são exóticas, cultivadas ou naturalizadas no país.

Tabela 1 - Espécies que possuem indicação para distúrbios do SNC presentes no ReniSUS, FFFB e Registro Simplificado. Fonte: Autoria própria, 2023.

Espécie	Nome popular	Indicação	Documento
<i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke	Burrito	Ansiolítico leve	FFFB
<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L. Burt & R.M. Sm	Colônia; Galanga	Auxiliar no alívio da ansiedade leve	FFFB; ReniSUS
<i>Citrus aurantium</i> L.	Laranja-azeda	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB
<i>Crataegus monogyna</i> Jacq.; <i>C.</i> <i>rhipidophylla</i> Gand.; <i>C.</i> <i>laevigata</i> (Poir.) DC.; <i>C.</i> <i>pentagyna</i> Waldst. & Kit. ex Willd.; <i>C. nigra</i> Waldst. & Kit. e <i>C. azarolus</i> L.	Cratego	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB;
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	Capim-limão	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB;
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth.	Mulungú	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB; ReniSUS
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hipérico	Estados depressivos leves a moderados	Registro Simplificado
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	Lavanda	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB

<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Agripalma	Auxiliar no alívio dos sintomas da tensão nervosa	FFFB
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	Erva-cidreira de arbusto; Lípia	Auxiliar no alívio da ansiedade leve;	FFFB
<i>Melissa officinalis</i> L.	Erva-cidreira	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB; Registro Simplificado;
<i>Passiflora alata</i> Curtis.	Maracujá-doce	Auxiliar como ansiolítico e sedativo leve	ReniSUS;
<i>Passiflora edulis</i> Sims	Maracujá-azedo	Ansiolítico leve	Registro Simplificado; ReniSUS;
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Maracujá-vermelho	Auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves	FFFB; ReniSUS
<i>Paullinia cupana</i> Kunth	Guaraná	Psicoestimulante	Registro Simplificado;
<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Kava-kava	Ansiolítico e insônia	Registro Simplificado
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valeriana	Auxiliar como sedativo leve e como indutor do sono	FFFB; Registro Simplificado;

Entre as 17 espécies que estão listadas nos documentos analisados com indicações para distúrbios do SNC, a grande maioria é utilizada como auxiliar no tratamento da ansiedade e insônia. Entretanto, foram encontradas apenas cinco espécies com indicação de uso para distúrbios do SNC na lista do ReniSUS: *Passiflora alata*, popularmente chamada de maracujá-doce, *Passiflora edulis*, conhecida como maracujá-azedo, *Passiflora incarnata*, conhecida como maracujá-vermelho, *Erythrina mulungu* (ou *Erythrina verna*), popularmente chamada de mulungú, e a *Alpinia zerumbet*, também chamada de galanga ou colônia. Todas as cinco espécies são indicadas como auxiliares no alívio da ansiedade e para insônia leves e estes usos estão descritos no FFFB, com exceção da *P. alata* e da *P. edulis*. A revisão bibliográfica realizada para cada uma destas espécies será descrita a seguir.

3.2. *Passiflora incarnata* L.

A *Passiflora incarnata* L. (Figura 1), ou maracujá-vermelho, pertence à família Passifloraceae e é originária do sudeste da América do Norte e da América Central, hoje estando presente também na América do Sul, Europa, Ásia e Austrália. No Brasil, está presente principalmente nas regiões centro-oeste, sudeste e sul, sendo amplamente cultivada. É uma trepadeira perene, que pode crescer rapidamente até 6 metros e é a variedade mais comum utilizada na fitoterapia ocidental contemporânea (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013).



Figura 1 - Flor de maracujá-vermelho (*Passiflora incarnata*). Fonte: Christina Butler, 2017.

Seu uso tradicional remonta ao período Arcaico Tardio na América do Norte, que varia entre 8.000 e 2.000 a.C. (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). Seu uso foi expandido para a Europa no período da colonização, na qual conquistadores espanhóis adquiriram conhecimento sobre a *Passiflora* com os povos pré-colombianos, que a utilizavam como sedativo (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013).

Sua aplicação é descrita como sedativa, para tratamento de insônia e ansiedade, além de tratamento para problemas intestinais de origem nervosa (BRASIL, 2021). Há relatos de usos como antidepressivos, anticonvulsivantes, no tratamento de abstinência de nicotina, álcool e outros opiáceos, e no alívio de sintomas da menopausa (BRASIL, 2021).

Essa espécie atualmente consta, além da Farmacopeia Brasileira, nas farmacopeias nacionais da França, Alemanha, Suíça, Estados Unidos, Egito e da Grã-Bretanha (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). De acordo com o FFFB, a *P.*

incarnata possui quatro fórmulas de preparação extemporânea, um método de preparação para consumo imediato ou consumo em até 48h, de acordo com a indicação, com componentes e suas quantidades, sendo utilizadas as partes aéreas da planta. Além disso, no formulário consta orientações de preparo, embalagem e armazenamento, advertências e o modo de usar. Ademais, no website da Anvisa (ANVISA, 2023f, 2023g), existem 47 medicamentos válidos comercializados no Brasil que contém a *Passiflora incarnata* como princípio ativo. Com relação ao RENAME, não há a presença de medicamentos com este princípio ativo (BRASIL, 2017).

Do resultado das buscas em banco de dados, foram selecionados 12 artigos que abordaram as propriedades ansiolíticas da *Passiflora incarnata*, seu possível mecanismo de ação, principais compostos fitoquímicos da sua composição, estudos pré-clínicos e estudos clínicos, dentre outros. Entre os testes *in vivo*, a maioria utilizou o labirinto em cruz elevado, modelo de transição claro/escuro e teste da escada. Já os estudos clínicos deram-se em sua maioria com pacientes que possuem Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e pacientes pré-cirurgia odontológica.

Atualmente, crê-se que nem todos os compostos químicos presentes na planta foram descritos, haja vista que a espécie possui uma composição fitoquímica muito complexa, porém, a maioria dos trabalhos publicados sugere que os responsáveis pelos efeitos ansiolíticos são compostos da classe dos flavonoides e dos alcaloides (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020). As partes aéreas são caracterizadas fitoquimicamente, além dos flavonoides, pela presença de constituintes primários que representam 2,5% dos compostos da planta, tais como maltol, glicosídeos cianogênicos e alcaloides indólicos (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). Os flavonoides identificados foram a vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina, apigenina, vicenina, lucenina, saponarina e kaempferol (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013).

Além disso, os extratos de *Passiflora* contêm ácido gama-aminobutírico (GABA), que pode facilitar a modulação positiva do sistema GABAérgico, a hipótese mais aceita sobre seu possível mecanismo de ação, haja vista que seus flavonoides são agonistas parciais dos receptores GABA_A e inibem a captação de [3H]-GABA nas sinaptossomas corticais de ratos em estudos pré-clínicos (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020). Ademais, a atividade ansiolítica tem sido atribuída aos flavonoides, que se ligam ao sítio de ligação benzodiazepínico do receptor GABA_A, o que permite inferir que os

flavonoides identificados na *P. incarnata* provavelmente atuam de acordo com os modelos farmacofóricos descritos para a elaboração ou identificação de novos medicamentos com características químicas de benzodiazepínicos para o tratamento de ansiedade (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020). A disfunção do sistema GABAérgico está implicada em muitas condições neuropsiquiátricas, incluindo a ansiedade. Desse modo, o mecanismo de ação dessa espécie é similar ao de ansiolíticos já conhecidos e utilizados, como o diazepam (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013).

Em relação aos aspectos regulatórios, a Farmacopeia Brasileira não indica um teor mínimo de flavonoides presentes nos extratos, todavia, a Farmacopeia Britânica e Francesa indicam pelo menos a presença de 1,5% de flavonoides expressos como vitexina, o principal marcador químico do extrato de *Passiflora incarnata* e considerado pela Instrução Normativa nº 02 como princípio ativo do extrato aquoso (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020).

As formas farmacêuticas que são utilizadas e comercializadas atualmente são cápsulas, comprimidos, extrato fluido e tintura, além da preparação popular por infusão (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020). Ademais, geralmente, as doses diárias variam de 80 a 1.200 mg ou infusões de 3 g das partes aéreas em 150 mL de água, tomados por via oral entre 3 e 4 vezes ao dia (BRASIL, 2021). Outrossim, estudos indicam que os flavonoides presentes nessa espécie parecem requerer ativação metabólica, principalmente pela microflora intestinal, vez que quando os extratos foram aplicados via intraperitoneal em ratos não houve ação ansiolítica, desse modo, a via de administração é determinante na atividade farmacológica dos flavonoides (PEREIRA, 2014). Uma explicação para tal ativação metabólica é de que uma grande fração dos flavonoides presentes nas partes aéreas das plantas são flavonoides glicosilados que, ao serem metabolizados pelo intestino, são hidrolisados pelas enzimas intestinais, de forma a liberar as agliconas correspondentes, que possuem os efeitos terapêuticos de interesse, como a vitexina e a orientina, que possuem propriedades ansiolíticas (TREMMELE; KIERMAIER; HEILMANN, 2021).

As preparações à base de *P. incarnata* são classificadas como "geralmente considerados seguros" (GRAS), do inglês *generally regarded as safe*, pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, e nenhum caso de overdose foi relatado em humanos (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). Dentre o perfil ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade), as informações obtidas para

essa espécie permitem afirmar que a mesma possui um bom perfil farmacocinético e baixa toxicidade (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020). Entretanto, de acordo com o FFFB, seu uso é contraindicado para pessoas hipersensíveis ao extrato, mulheres grávidas, pois o extrato pode induzir contrações uterinas, para lactantes e menores de 12 anos e não é recomendado o uso por longos períodos. Além disso, é contraindicado seu uso em conjunto com medicamentos sedativos e depressores do sistema nervoso central (ANVISA, 2021).

3.3. *Passiflora edulis* Sims

A *Passiflora edulis* Sims (Figura 2), também conhecida como maracujá-azedo, pertence à família Passifloraceae e é nativa do Brasil, estando distribuída nas cinco regiões do país. É uma trepadeira perene que possui frutos de diversas colorações. Sua morfologia é extremamente parecida à morfologia da *Passiflora incarnata*, de modo que sua diferenciação é feita através de análises dos compostos fitoquímicos. No Brasil, é a espécie de maior importância comercial entre o gênero *Passiflora*.



Figura 2 - Flor de maracujá-azedo (*Passiflora edulis*). Fonte: ZSM, 2011.

De acordo com a lista de Registro Simplificado, sua alegação de uso é para ansiedade leve (ANVISA, 2014a). Também há relatos de seu uso no tratamento de sintomas de alcoolismo, enxaqueca, nervosismo e insônia pela população tradicional da América do Sul (LI; ZHOU; YANG; SHEN; DENG; LI; ZHAO, 2011).

Essa espécie consta na Farmacopeia Brasileira, entretanto, não está presente no FFFB. Desse modo, sua fórmula farmacêutica é desconhecida, sabe-se somente que a droga vegetal consiste em folhas secas contendo, no mínimo, 1,0% dos flavonoides totais, expressos em apigenina (ANVISA, 2019), em contradição ao Registro Simplificado que indica que os flavonoides devem ser expressos em vitexina (ANVISA, 2014a). No que consta de plantas medicinais no RENAME, a *P. edulis* não está listada na relação (BRASIL, 2017). No website da Anvisa não há nenhum medicamento válido com esse princípio ativo.

Da busca em banco de dados, foram selecionados 6 artigos que analisam a atividade ansiolítica da *Passiflora edulis*, juntamente com seus componentes fitoquímicos, toxicidade e estudos pré-clínicos. Em relação aos ensaios em modelos animais, foram utilizados, em sua maioria, testes de labirinto em cruz elevado, teste de nado forçado, teste de campo aberto, tarefa de evitação inibitória, sistema de telemetria e atividade espontânea. Alguns estudos também encontraram ações antioxidantes, anti-inflamatórias, antidepressivas e anti-hipertensivas (AYRES; SANTOS; JUNQUEIRA-AYRES; COSTA; RAMOS; CASTELLANOS; ALVES; ASTH; MEDEIROS; ZUCOLOTTO, 2017).

Os estudos acerca da atividade neurofarmacológica dessa espécie mostram resultados contraditórios. Tal ocorrência é devido à considerável variabilidade morfológica apresentada por variantes da planta (LI; ZHOU; YANG; SHEN; DENG; LI; ZHAO, 2011). As diferenças ocorrem desde a distribuição regional até a cor do fruto, incluindo também os diferentes fitoquímicos presentes em sua composição. As plantas que possuem fruto amarelo são nomeadas *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*, sendo as que possuem maior registro de atividade ansiolítica, e as plantas que possuem fruto roxo, a forma típica da espécie, são nomeadas *Passiflora edulis* f. *edulis*.

Embora ambas apresentem atividade neurofarmacológica, os constituintes ativos dessas espécies são significativamente diferentes. Estudos fitoquímicos comprovaram que a *Passiflora edulis* "*flavicarpa*" possui 3,9% de flavonoides em sua composição, como lucenina-2, vicenina-2, isoorientina, isovitexina, luteolina-6-C-quinovosídeo e luteolina-6-C-fucosídeo (LI; ZHOU; YANG; SHEN; DENG; LI; ZHAO, 2011). Todavia, a isoorientina, composto ansiolítico presente em grandes quantidades em *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*, ainda não havia sido detectada em *Passiflora edulis* "*edulis*" (DENG; ZHOU; BAI; LI; LI, 2010).

Mais de 110 constituintes fitoquímicos foram encontrados e identificados a partir das diferentes partes vegetais de *P. edulis*, nas quais flavonoides e triterpenos detinham a maior participação (HE; LUAN; YANG; WANG; ZHAO; FANG; WANG; ZUO; LI, 2020).

Entretanto, acredita-se que, assim como a *Passiflora incarnata*, nem todos os constituintes fitoquímicos da espécie foram descritos, devido à complexidade em sua composição. Assim como supracitado, os prováveis responsáveis pela atividade ansiolítica são os flavonoides e alcaloides. Seu mecanismo de ação também não foi completamente elucidado, entretanto, crê-se que seja similar ao da *P. incarnata*, envolvendo o sistema GABAérgico. Além disso, foi demonstrado que alguns membros da família dos flavonoides presentes na espécie têm afinidades de ligação moderadas ao sítio benzodiazepínico (BARBOSA; VALVASSORI; BORDIGNON; KAPPEL; MARTINS; GAVIOLI; QUEVEDO; REGINATTO, 2008).

Infelizmente, existem poucos estudos clínicos utilizando a *P. edulis*; somente foi encontrado um estudo avaliando sua atividade no tratamento da osteoartrite do joelho, e nenhum estudo que tenha avaliado sua eficácia como agente ansiolítico. Além disso, até agora, poucos ensaios clínicos de *P. edulis* foram conduzidos para determinar sua atividade em relação às doenças crônicas, como diabetes, hipertensão e asma (HE; LUAN; YANG; WANG; ZHAO; FANG; WANG; ZUO; LI, 2020).

Sua dosagem e posologia não são descritos na FFFB, todavia, em seu Registro Simplificado, indica-se o uso das partes aéreas com uma dose diária de 30 a 120 mg (ANVISA, 2019). Acerca de sua toxicidade, muitas pesquisas mostram que o maracujá-azedo não causa efeitos colaterais prejudiciais, de modo que estudos de toxicidade *in vivo* indicam que a administração oral do extrato etanólico de casca de frutas não maduras de *P. edulis* na dose de 550 mg/kg e a administração do extrato aquoso da folha de *P. edulis* mesmo na dose de 2.000 mg/kg são consideradas seguras (HE; LUAN; YANG; WANG; ZHAO; FANG; WANG; ZUO; LI, 2020). Outrossim, não são elencadas nenhuma restrição de uso de *Passiflora edulis* em seu Registro Simplificado.

3.4. *Passiflora alata* Curtis.

A *Passiflora alata* Curtis. (Figura 3), popularmente chamada de maracujá-doce, pertence à família Passifloraceae e é nativa do Brasil, estando presente nas cinco regiões do país. É uma trepadeira sublenhosa e inerme, normalmente cultivada para adornos, mas seus frutos são comestíveis também.

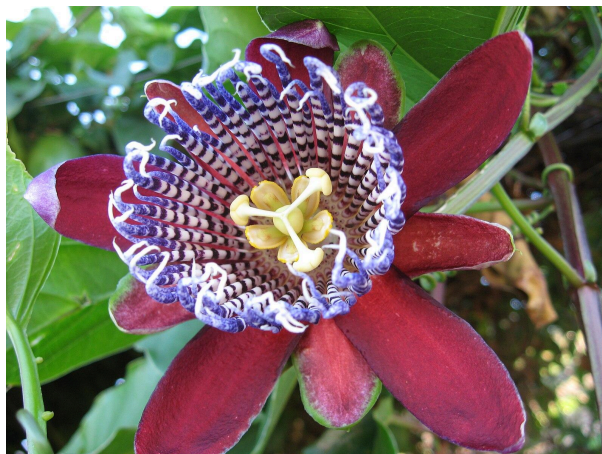


Figura 3 - Flor de maracujá-doce (*Passiflora alata*). Fonte: Leonardo Ré-Jorge, 2008.

Sua indicação não consta no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira nem no Registro Simplificado, entretanto, sua monografia elaborada pelo Ministério da Saúde atribui seu uso como ansiolítico e sedativo leve. Também há relatos de seu uso como diurético e analgésico (BRASIL, 2020), também sendo utilizada como anti-inflamatório pela população tradicional (BOEIRA; FENNER; BETTI; PROVENSÍ; LACERDA; BARBOSA; GONZÁLEZ; CORRÊA; DRIEMEIER; DALL'ALBA, 2010).

Essa espécie consta na lista de plantas medicinais da Farmacopeia Brasileira, entretanto, sua formulação não é fornecida pelo FFFB, logo, sua preparação é desconhecida. De acordo com sua monografia, a principal parte utilizada são as folhas secas, que devem ser utilizadas na forma de infusão, em uma proporção 1:50 (p/v) e deve ser consumido 150 mL do infuso, 10 a 15 minutos após o preparo, duas a quatro vezes ao dia (BRASIL, 2020). De acordo com a farmacopeia, a droga vegetal consiste no uso de folhas secas contendo no mínimo 1,0% dos flavonoides totais, expressos em apigenina (ANVISA, 2019). O conteúdo total de flavonoides em extratos aquosos relacionados ao material vegetal seco foi de 2,1% (BARBOSA; VALVASSORI; BORDIGNON; KAPPEL; MARTINS; GAVIOLI; QUEVEDO; REGINATTO, 2008). Com relação ao RENAME, não há a presença de medicamentos com este princípio ativo (BRASIL, 2017). Já no website da Anvisa (ANVISA, 2023c, 2023e), consta um medicamento válido com o princípio ativo "Extrato fluido de *Passiflora alata*" e um medicamento válido com o princípio ativo "*Passiflora alata*" ou "*Passiflora alata* Curtis".

A partir da busca realizada no banco de dados, foram escolhidos 3 artigos científicos, que abordaram a atividade ansiolítica da *Passiflora alata*, seus principais fitoconstituintes e sua toxicidade. Em relação aos estudos pré-clínicos, foram utilizados testes de labirinto em cruz elevado, sistema de telemetria, teste de campo aberto e tarefa de evitação inibitória.

Assim como visto para a *Passiflora edulis*, os estudos com pacientes humanos são escassos e não foram encontrados estudos clínicos que avaliassem sua atuação no sistema nervoso central.

Assim como mencionado para a *P. edulis* e a *P. incarnata*, acredita-se que nem todos seus compostos fitoquímicos foram identificados e descritos, contudo, seus principais componentes são os flavonoides C-glicosídeos, alcaloides, saponinas, glicosídeos esteroidais e triterpenos (BRASIL, 2020). Seu mecanismo de ação também não foi completamente determinado, entretanto, acredita-se que envolva o sistema GABAérgico, assim como descrito para a *P. incarnata* e *P. edulis*.

Sua dosagem e posologia também não são descritos no FFFB, entretanto, de acordo com sua monografia, é recomendado a ingestão de 150 mL do infuso aquoso preparado a partir de 3 g de folhas para 150 mL de água, duas a quatro vezes ao dia (BRASIL, 2020). Não deve ser utilizado em conjunto com medicamentos sedativos e depressores do SNC, além disso, não deve ser utilizado cronicamente. Diferentemente da *P. incarnata*, não há evidências de que seu uso induz contração uterina, entretanto, de acordo com sua monografia, seu uso não é indicado para mulheres grávidas, pessoas idosas e crianças abaixo de 2 anos (BRASIL, 2020). Outrossim, não foram observados efeitos tóxicos significativos durante a realização de estudos toxicológicos com extrato das folhas (BRASIL, 2020).

3.5. *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth

A *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth (Figura 4) pertence à família Fabaceae e é uma espécie nativa do Brasil, presente na região norte, nordeste, centro-oeste e sudeste, também distribuída no Peru e na Bolívia. É uma árvore de tamanho médio e bem ramificada, com flores vermelhas ou laranjas bem marcantes. Essa planta é popularmente utilizada no Brasil por conta de seus efeitos no SNC (VASCONCELOS; LIMA; SALES; CUNHA; AGUIAR; SILVEIRA; RODRIGUES; MACEDO; FONTELES; SOUSA, 2007).



Figura 4 - Árvore com inflorescências de mulungú (*Erythrina mulungu*). Fonte: João Batista Shimoto, 2013.

Sua indicação de uso é para insônia e desordens do sistema nervoso, como ansiedade e depressão. Há alegações de uso como sedativo, hipnótico, para o tratamento de enxaqueca e bronquites, como hipotensivo e antitérmico (BRASIL, 2015a).

Essa planta está presente na Farmacopeia Brasileira e possui apenas uma fórmula de preparação extemporânea, com 0,5 g da casca do caule para 150 mL de água (ANVISA, 2021). A casca de seu caule é considerada a parte mais ativa das plantas deste gênero e, por isso, é a mais explorada, seguida pelas folhas, galhos, casca da raiz e sementes (SUSILAWATI; LEVITA; SUSILAWATI; SUMIWI, 2023). No FFFB, constam orientações para o preparo, embalagem e armazenamento, advertências e modo de usar. As formas farmacêuticas utilizadas do mulungu são cápsulas, contendo o extrato seco de *E. mulungu* em combinação com extratos de outras espécies, comprimidos e solução contendo *E. mulungu* em associação com outras plantas (BRASIL, 2015a). Entretanto, no website da Anvisa (ANVISA, 2023b) não há o registro de medicamentos válidos contendo *E. mulungu* isoladamente ou em associação com outras espécies. Referente ao RENAME, não há medicamentos presentes na lista que possuam esse princípio ativo (BRASIL, 2017).

Foram selecionados 11 artigos após a busca nos bancos de dados que abordam a atividade ansiolítica da *Erythrina mulungu*, os principais fitoconstituintes com ação farmacológica e seus possíveis mecanismos de ação, em testes realizados em animais e estudos clínicos. Nos testes pré-clínicos *in vivo*, a maioria dos artigos utilizou testes de labirinto em cruz elevado, modelo de transição claro/escuro, teste de campo aberto e testes de odor de gato. O tratamento oral crônico com o extrato em doses de 50, 100 e 200 mg/kg em

estudos em modelos animais induziu um efeito ansiolítico comparável ao medicamento diazepam (SARRIS; MCINTYRE; CAMFIELD, 2013). Além disso, já foram demonstrados efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos e analgésicos em estudos com diversas espécies do gênero *Erythrina*, incluindo a *E. mulungu* (VASCONCELOS; LIMA; SALES; CUNHA; AGUIAR; SILVEIRA; RODRIGUES; MACEDO; FONTELES; SOUSA, 2007). Os estudos clínicos foram conduzidos com pacientes em situação de pré-cirurgia odontológica.

Devido à complexidade da sua composição fitoquímica, acredita-se que nem todos os compostos desta espécie foram descritos, entretanto, considera-se que os pterocarpanos, flavonoides e, principalmente, os alcaloides são os responsáveis pela atividade farmacológica ansiolítica da *E. mulungu* (SUSILAWATI; LEVITA; SUSILAWATI; SUMIWI, 2023). Já foram descritos cerca de 110 alcaloides presentes no gênero *Erythrina* (PRATES, 2023), como erisotrina, eritrartina e hipaforina (VASCONCELOS; LIMA; SALES; CUNHA; AGUIAR; SILVEIRA; RODRIGUES; MACEDO; FONTELES; SOUSA, 2007).

O mecanismo de ação da *E. mulungu* ainda é indefinido, mas parecem não estar relacionado somente ao sistema GABAérgico (CUNHA; AMORIM; GERCINA; OLIVEIRA; MENEZES; GROppo; SOUZA, 2020). Além da atuação no complexo receptor GABA/benzodiazepínico, alguns estudos sugerem que uma série de alcaloides da *Erythrina* atuam como potentes antagonista dos receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ (GUARATINI; SILVA; BIZARO; SARTORI; HUMPF; LOPES; COSTA-LOTUFO; LOPES, 2014), um receptor nicotínico de acetilcolina. O alcaloide erisodina, especificamente, foi o mais seletivo à acetilcolina nicotínica neuronal, vez que demonstrou ser um inibidor de ligação mais potente da [3H]-citosina e um inibidor de ligação menos potente da [125I] α -bungarotoxina nos receptores nicotínicos de acetilcolina do tipo muscular (RAMBO; BIEGELMEYER; TOSON; DRESCH; MORENO; HENRIQUES, 2019).

A toxicidade do uso crônico de extratos de *Erythrina mulungu* por via oral foi avaliada em roedores em doses de 1.000 mg/kg, que resultaram em alterações dos parâmetros bioquímicos do fígado e das funções cardiovasculares (SUSILAWATI; LEVITA; SUSILAWATI; SUMIWI, 2023). Infelizmente, os estudos acerca da toxicidade da *Erythrina mulungu* em humanos, juntamente com sua eficácia e segurança, são muito limitados. De acordo com o FFFB, há contraindicação de uso do decocto das cascas de *E. mulungu* por gestantes, lactantes, pessoas com insuficiência cardíaca e arritmia e, além disso, recomenda-se que o uso contínuo não deva ultrapassar mais de 30 dias (ANVISA, 2021).

3.6. *Alpinia zerumbet* (Pers.) BL Burt & R.M.Sm.

A *Alpinia zerumbet* (Pers.) BL Burt & RMSM (Figura 5), popularmente conhecida como galanga ou colônia, pertence à família Zingiberaceae e é originária das Índias Orientais. Trata-se de uma espécie exótica do Brasil, que foi naturalizada e cultivada no país e, atualmente, tem distribuição geográfica por toda sua extensão, abrangendo as cinco regiões brasileiras. É uma planta herbácea e perene, que pode atingir até 2,5 m e possui cachos com inflorescências branco-rosadas.

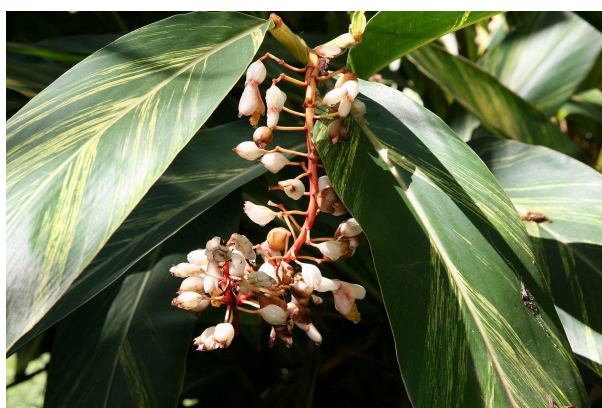


Figura 5 - Cacho de flores de colônia (*Alpinia zerumbet*). Fonte: David Stang, 2017.

De acordo com a monografia do Ministério da Saúde, seu uso é muito generalista, havendo relatos de uso como ansiolítico, expectorante, estimulante, entre vários outros (BRASIL, 2014). No Brasil, a planta é utilizada, principalmente no nordeste e sudeste, como infusões e decocções para alcançar suas atividades diuréticas, anti-hipertensivas, antiulcerogênicas e sedativas (ARAÚJO; SILVA; MOURA; OLIVEIRA; LEAL; VASCONCELOS; VIANA; MORAES; SOUSA; MACÊDO, 2009).

A *Alpinia zerumbet* consta na Farmacopeia Brasileira e possui apenas uma fórmula de preparação extemporânea, contendo 0,8 g de folhas da planta em 100 mL de água. Além das folhas, as principais partes utilizadas são rizomas, inflorescências, sementes, raízes, pseudocolmos e pedúnculo (BRASIL, 2014). Também no formulário constam as orientações para o preparo, embalagem e armazenamento, advertências e indicações. As formas farmacêuticas são por infusão e decocção, mas popularmente utiliza-se na forma de óleo essencial ou tintura (BRASIL, 2014). A posologia não foi informada, mas há relatos do uso três vezes ao dia e a maior dose diária relatada foi de 1.500 mg/kg v/o. É importante salientar que muitos estudos demonstraram a dependência da dosagem e do período de inalação, no caso do óleo essencial, com o resultado e a atividade farmacológica desejada, ou seja,

dosagens maiores podem levar de um possível efeito ansiolítico a um possível efeito sedativo e períodos de inalação maiores resultam em diferentes intensidades de atividade ansiolítica. No website da Anvisa, consta apenas um medicamento válido comercializado com a planta, um antiespasmódico com forma farmacêutica de solução oleosa (ANVISA, 2023a). No que se refere ao RENAME, não há a presença de medicamentos com essa espécie (BRASIL, 2017).

Após a busca nos bancos de dados, foram selecionados 5 artigos que abordaram os constituintes fitoquímicos da espécie, seu mecanismo de ação, sua atividade ansiolítica, testes pré-clínicos e estudos clínicos. A maioria dos estudos são acerca das propriedades presentes nos óleos essenciais da espécie. Nos estudos em animais foram utilizados testes de labirinto em cruz elevado, teste de placa perfurada, teste de campo aberto, teste de suspensão da cauda e modelo de transição claro/escuro. Não foram encontradas publicações que tenham realizado estudos clínicos para verificar a atividade no SNC em pacientes humanos, apenas para outras indicações, como sua atividade na espasticidade muscular pós-acidente vascular cerebral (AVC) (MAIA; DANTAS; XAVIER FILHO; CÂNDIDO; GOMES, 2015).

A principal parte utilizada da *Alpinia zerumbet* é o rizoma, juntamente com as folhas e caules. Novamente, os compostos fitoquímicos não são conhecidos em sua totalidade, sabe-se, somente, que extratos de diferentes partes de *A. zerumbet* possuem alfa-pironas, ácidos fenólicos, fenilpropanóides, esteróis e terpenoides (CHAN; WONG; CHAN, 2017). Além disso, óleos essenciais extraídos de diferentes partes da planta apresentaram composição variada. Nos óleos essenciais das folhas, os principais constituintes foram limoneno, terpinen-4-ol e γ -terpineno, enquanto o das flores foram 1,8-cineol, terpinen-4-ol e sabineno (CHAN; WONG; CHAN, 2017). Nos óleos essenciais do rizoma estão presentes principalmente zerumbona, seguida de humuleno, beta-cariofileno e zingibereno, também contendo os monoterpenos borneol, α -pineno, cânfora, linalol e β -felandreno. Já o principal flavonoide encontrado também nos rizomas da planta é o kaempferol (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022).

Os compostos da classe dos terpenoides são geralmente lipofílicos, de forma que apresentam uma alta capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e, por isso, comumente apresentam atividade no SNC (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022). A zerumbona é um composto volátil que apresenta um odor característico, por conta disso, é tradicionalmente utilizada na aromaterapia. Um estudo *in vivo* verificou que a zerumbona reduziu a atividade locomotora dos animais, demonstrando sua potencial atividade sedativa, relaxante e ansiolítica (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022).

Alguns estudos que buscaram elucidar seu mecanismo de ação sugerem que seus óleos essenciais não atuam somente através da modulação do sistema GABA/benzodiazepínico (SOUSA; HOCAYEN; ANDRADE; ANDREATINI, 2015). Sabe-se que a zerumbona aumenta a atividade inibitória cerebral através da sua interação com o receptor GABA_A, atividade já estudada em espécies da família Zingiberaceae, e suas propriedades ansiolíticas também são demonstradas no comprometimento da memória induzido pela escopolamina em ratos (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022). Entretanto, o composto β -cariofileno desempenha um papel na regulação do humor e da ansiedade, uma vez que age como um antagonista seletivo no receptor canabinoide-2 (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022). Outro composto que tem sido associado à atividade ansiolítica é o α -pineno, que pode se distribuir amplamente no SNC e acredita-se participar da base biossintética para ligantes do receptor CB2 (RUSSO, 2011; WIDYASTIWI; ROSENO, 2022). Outrossim, como já dito anteriormente, outro composto que também é atribuído o efeito ansiolítico é o kaempferol, que inibe de maneira reversível a atividade das enzimas MAO-A e MAO-B, o que acarreta no acúmulo dos neurotransmissores aminérgicos no cérebro, como a serotonina, a dopamina e a noradrenalina, que estão relacionadas aos transtornos de ansiedade (WIDYASTIWI; ROSENO, 2022).

Não foram encontrados estudos acerca da toxicidade e segurança da *Alpinia zerumbet*. Devido à insuficiência de dados, seu uso é contraindicado para gestantes, lactantes e menores de 18 anos. Além disso, seu uso não é recomendado para diabéticos ou para pessoas que estejam fazendo uso de diuréticos, pois pode haver interação medicamentosa (ANVISA, 2021).

3.8. DEMAIS ESPÉCIES

As demais espécies que não estão presentes no ReniSUS, mas que possuem indicação para o Sistema Nervoso Central em outros documentos, como o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira e o Registro Simplificado da Anvisa, serão abordados de forma mais breve, vez que não são o alvo principal deste trabalho.

A *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke, de nomenclatura popular aloisia, pertence à família Verbenaceae e é uma planta aromática subarborescente. Sua indicação pelo FFFB é de ansiolítico leve e a ação desta espécie é atribuída, principalmente, aos terpenos carvona e alfa e beta-tujona (MORA; DÍAZ-VÉLIZ; MILLÁN; LUNGENSTRASS; QUIRÓS; COTO-MORALES; HELLIÓN-IBARROLA, 2005). De acordo com o FFFB, possui apenas uma fórmula de tintura que contém 10 g de folhas da planta para 100 mL de álcool etílico 70% (ANVISA, 2021). Seu mecanismo de ação ainda não foi determinado, entretanto, um

estudo complementar de ligação *in vitro* em tecidos cerebrais demonstrou que a *A. polystachya* provavelmente atua por um mecanismo de ação diferente da modulação do sítio benzodiazepínico dos receptores GABA_A para induzir seu efeito ansiolítico (HELLIÓN-IBARROLA; IBARROLA; MONTALBETTI; KENNEDY; HEINICHEN; CAMPUZANO; TORTORIELLO; FERNÁNDEZ; WASOWSKI; MARDER, 2006).

A *Citrus aurantium* L., também chamada de laranja-azedada ou laranja-amarga, pertence à família Rutaceae e tem o formato de arvoretas espinoscentes. Seu uso é indicado como auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves e seu componente majoritário é o monoterpene limoneno (CHAVES NETO; BRAGA; ALVES; PORDEUS; SANTOS; SCOTTI; ALMEIDA; DINIZ, 2017). Possui apenas uma fórmula de preparação extemporânea que contém 2 g de flores da planta para 150 mL de água (ANVISA, 2021). Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, entretanto, um estudo que utilizou óleo essencial de laranja-amarga em conjunto com outros fármacos, como o Flumazenil e a buspirona, pôde constatar que o efeito do óleo essencial não foi afetado pela co-administração de Flumazenil, sugerindo que o óleo não atua através do sítio benzodiazepínico do receptor GABA (COSTA; CURY; CASSETTARI; TAKAHIRA; FLÓRIO; COSTA, 2013). Além disso, no mesmo estudo, utilizou-se um antagonista altamente seletivo do receptor 5-HT_{1A}, o WAY100635, que diminuiu o efeito ansiolítico do óleo essencial, permitindo inferir que a *C. aurantium* pode atuar através de interações com o sistema serotoninérgico (COSTA; CURY; CASSETTARI; TAKAHIRA; FLÓRIO; COSTA, 2013).

As plantas do gênero *Crataegus* L., popularmente conhecidas como cratêgo, são árvores e pertencem à família Rosaceae. Tem indicação como auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves e acredita-se que flavonoides e proantocianinas são responsáveis pelas atividades farmacológicas deste gênero (EDWARDS; BROWN; TALENT; DICKINSON; SHIPLEY, 2012). Essa planta possui duas fórmulas, uma em cápsula com droga vegetal e a outra em cápsula com derivados. A primeira é composta por 190 a 350 mg de sumidade florida em um excipiente e a segunda é composta por 250 mg de extrato seco da sumidade florida em um excipiente (ANVISA, 2021). Desafortunadamente, não foram encontrados artigos científicos relacionados ao mecanismo de ação da sua atividade ansiolítica.

A *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, também conhecida como capim-limão ou capim-santo, pertence à família Poaceae e são herbáceas naturalizadas no Brasil. Sua indicação é de auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves e é constituído por vários compostos bioativos como polifenóis, taninos, alcaloides e saponinas (HACKE; MIYOSHI; MARQUES; PEREIRA, 2020). Possui apenas uma fórmula de preparação extemporânea que

contém 1 a 3 g da folha da planta para 150 mL de água (ANVISA, 2021). Estudos utilizando outros fármacos como referência, sugere-se que sua atividade ansiolítica dá-se através de uma possível interação no sistema de neurotransmissão GABAérgico (COSTA; KOHN; LIMA; GARGANO; FLÓRIO; COSTA, 2011).

A *Hypericum perforatum* L., de nome popular hipérico, pertence à família Hypericaceae e é uma erva ou subarbusto. De acordo com seu Registro Simplificado, é utilizada para estados depressivos leves a moderados. São utilizadas as partes aéreas da planta e sua dose diária é de 0,9 a 2,7 mg de hipericinas totais expressas em hipericina (ANVISA, 2014a), um de seus principais constituintes ativos. Vários mecanismos de ação foram sugeridos para explicar sua atividade antidepressiva, entre eles a inibição de monoamina oxidases (MAOs), inibição da recaptação sinaptossômica de aminas, interações com transportadores de monoamina e ação agonista nos receptores de serotonina (ZIRAK; SHAFIEE; SOLTANI; MIRZAEI; SAHEBKAR, 2018).

A *Lavandula angustifolia* Mill., também conhecida como lavanda ou alfazema, pertence à família Lamiaceae e está presente no formato de arbusto. Sua indicação é como auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves e seu óleo essencial contém, principalmente, acetato de linalila, linalol, acetato de geranila e β -cariofileno (LÓPEZ; NIELSEN; SOLAS; RAMÍREZ; JÄGER, 2017). Possui duas fórmulas, uma para preparação extemporânea e outra para tintura. A primeira contém 1 a 2 g de flor para 150 mL de água e a segunda contém 20g de flor para 100 mL de álcool etílico 50 a 60% (ANVISA, 2021). Seu mecanismo de ação foi testado por diversos estudos, de modo que há hipóteses de que sua atividade ansiolítica dá-se através de interações tanto com o sistema GABAérgico como modulação de receptores NMDA, além de inibir alvos serotoninérgicos, como os transportadores de serotonina (LÓPEZ; NIELSEN; SOLAS; RAMÍREZ; JÄGER, 2017).

A *Leonurus cardiaca* L., também chamada de agripalma, pertence à família Lamiaceae e é uma planta herbácea perene. Sua indicação é como auxiliar no alívio dos sintomas da tensão nervosa e seus principais componentes são alcaloides (estaquidrina, betonicina e leonurina), iridoides (leonurídeo), diterpenos (leocardina) e flavonoides (glicosídeos de apigenina, canferol e quercetina) (ANVISA, 2021). Possui quatro fórmulas na FFFB, entre elas uma preparação extemporânea, que contém 1,5 a 4,5 g de parte aérea florida com água, uma tintura, que contém 20 g da parte aérea florida para 100 mL de álcool etílico 45%, um extrato fluido, que contém 100 g da parte aérea florida para 100 mL de álcool etílico 25%, e, por fim, uma cápsula com droga vegetal, que contém 150 g da parte aérea florida com um excipiente (ANVISA, 2021). Acredita-se que o mecanismo de ação da sua atividade

ansiolítica ocorra, pelo menos parcialmente, causado pela modulação do sistema GABAérgico (RAUWALD; SAVTSCHENKO; MERTEN; RUSCH; APPEL; KUCHTA, 2015).

A *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson, também conhecida como erva-cidreira de arbusto ou lípia, pertence à família Verbenaceae e é um arbusto de 0,6 a 2 m de altura. Sua indicação é como auxiliar no alívio da ansiedade leve e seus componentes ativos majoritários são o citral, a carvona e o linalol (HELDWEIN; SILVA; RECKZIEGEL; BARROS; BÜRGER; BALDISSEROTTO; MALLMANN; SCHMIDT; CARON; HEINZMANN, 2012). Possui apenas uma fórmula de preparação extemporânea, que contém 0,4 a 0,6 g de folha e flor para 150 mL de água (ANVISA, 2021). Um estudo pré-clínico que avaliou a ação ansiolítica em modelos animais em testes de labirinto em cruz elevado e campo aberto obteve como resultado que o tratamento repetido com óleo essencial de *L. alba* exerce efeitos semelhantes aos ansiolíticos em um subtipo específico de comportamento defensivo que tem sido relacionado ao TAG em humanos (HATANO; TORRICELLI; GIASSI; COSLOPE; VIANA, 2012). Entretanto, em relação ao seu mecanismo de ação, não foram encontrados artigos que o avaliassem em sua atividade ansiolítica, somente foram encontrados estudos acerca de seu mecanismo de ação em sua atividade anestésica. Destes estudos, um deles sugere que o potencial anestésico de seu óleo essencial se dá através do envolvimento do sistema GABAérgico, ao verificar sua atividade em bagre prateado (*Rhamdia quelen*) em banho anestésico na presença ou ausência de diazepam (HELDWEIN; SILVA; RECKZIEGEL; BARROS; BÜRGER; BALDISSEROTTO; MALLMANN; SCHMIDT; CARON; HEINZMANN, 2012).

A *Melissa officinalis* L., também conhecida como melissa, pertence à família Lamiaceae e tem o formato herbáceo ou de subarbusto. Sua indicação é de auxiliar no alívio da ansiedade e insônia leves e seus principais constituintes ativos são os compostos voláteis, triterpenos, ácidos fenólicos e flavonoides, de modo que suas atividades farmacológicas são atribuídas ao seu óleo essencial e aos compostos fenólicos (SHAKERI; SAHEBKAR; JAVADI, 2016). A mesma possui quatro formulações, sendo uma de preparação extemporânea, que contém 1,5 a 4,5 g de folha para 150 mL de água, uma de tintura, que contém 20 g de folha para 100 mL de álcool etílico 45 a 53%, uma de extrato fluido, que contém 100 g de folha para 100 mL de álcool etílico 45 a 53%, e, por fim, uma cápsula com derivado, que contém extrato seco correspondente a quantidade de uma das três fórmulas anteriores (ANVISA, 2021). Em estudos *in vivo*, o principal componente do extrato metanólico de *M. officinalis*, o ácido rosmarínico, apresentou atividade inibitória sobre a

enzima GABA transaminase (GABA-T), resultando em um aumento dos níveis cerebrais de GABA (SHAKERI; SAHEBKAR; JAVADI, 2016).

A *Paullinia cupana* Kunth, também chamada de guaraná, pertence à família Sapindaceae e tem o formato de videira arbustiva. Seu uso é como psicoestimulante e tem, como principais compostos, cafeína, flavonoides e taninos, substâncias com eficácia como estimulantes, antiestresse/adaptogênico e antidepressivo comprovadas (CAMPOS; BARROS; ALBUQUERQUE; LEAL; RAO, 2005). De acordo com seu Registro Simplificado, sua dose diária a partir das sementes é de 15 a 70 mg de metilxantinas expressas em cafeína (ANVISA, 2014a). A cafeína, em doses baixas, atua como um antagonista de receptores da adenosina, um nucleosídeo que, quando ativado, induz a analgesia e reduz a ansiedade. Entretanto, um estudo que utilizou o modelo da natação forçada após estresse avaliou o efeito do guaraná na presença de um agonista adenosinérgico, N⁶-ciclopentil-adenosina (CPA), e sugere que o mecanismo de ação não se dá inteiramente pelo antagonismo da adenosina (CAMPOS; BARROS; ALBUQUERQUE; LEAL; RAO, 2005).

A *Piper methysticum* G. Forst., popularmente chamada de kava-kava, pertence à família Piperaceae e é uma espécie arbustiva. As partes utilizadas são os rizomas, com indicação de ansiolítico e para insônia. Seus principais ingredientes bioativos são policetídeos fenólicos conhecidos coletivamente como kavalactonas, sendo que seus rizomas podem conter até 15% das mesmas (PLUSKAL; TORRENS-SPENCE; FALLON; ABREU; SHI; WENG, 2019). Sua dose diária é de 60 a 210 mg de kavalactonas (ANVISA, 2014a). As kavalactonas interagem com o SNC de maneira distinta das drogas psiquiátricas comumente prescritas, como benzodiazepínicos e opioides. Seu mecanismo de ação inclui modulação dos receptores GABA_A e canabinoides (CB₁), bloqueio dos canais iônicos de sódio dependentes de voltagem, redução da liberação e recaptação de neurotransmissores e inibição da enzima MAO-B (PLUSKAL; TORRENS-SPENCE; FALLON; ABREU; SHI; WENG, 2019).

A *Valeriana officinalis* L., popularmente conhecida como valeriana, pertence à família Caprifoliaceae e é uma espécie herbácea e subarbustiva. Sua indicação é de auxiliar como sedativo leve e como indutor do sono. Estudos indicam que o ácido valerênico pode ser considerado o principal composto ativo da valeriana (BORRÁS; MARTÍNEZ-SOLÍS; RÍOS, 2021). Ela possui 8 fórmulas, sendo uma de preparação extemporânea, quatro de tintura, uma de extrato fluido e duas de cápsula com derivado. A preparação extemporânea contém 0,3 a 3 g de raiz para 150 mL de água. A tintura contém, respectivamente, 10 g de raiz para 100 mL de álcool etílico 56%, 20g de raiz para 100 mL de álcool etílico 70%, 20g de raiz para 100 mL de álcool etílico de 60 a 80% e 10 g de raiz para 100 mL de álcool etílico 60%. O extrato

fluido, por sua vez, contém 100 g de raiz para 100 mL de álcool etílico 60%. Por fim, a cápsula com derivado contém, respectivamente, 420 mg de extrato seco e 322 mg de extrato seco (ANVISA, 2021). Pesquisadores avaliaram atividades farmacológicas específicas de diferentes compostos da planta, como as interações sinérgicas de diferentes valepotriatos e a modulação alostérica dos receptores GABA_A, mas não de seus análogos e derivados, pelo ácido valerênico (BORRÁS; MARTÍNEZ-SOLÍS; RÍOS, 2021).

Por fim, foi considerado válido citar a *Matricaria chamomilla* L., também conhecida como camomila. Apesar de não constar na Tabela 1, suas indicações de uso foram julgadas como controversas, pois esta espécie é popularmente conhecida e tem seus estudos etnobotânicos como ansiolítica, calmante, auxiliar no tratamento da insônia e outros distúrbios do sono e sedativa (BRASIL, 2015b), entretanto, os medicamentos válidos registrados no website da Anvisa (ANVISA, 2023d), na Farmacopeia Brasileira, no Registro Simplificado e em sua monografia, sua prescrição é para auxiliar no tratamento de distúrbios gastrointestinais, auxiliar no alívio de sintomas de resfriado comum e no alívio de afecções cutâneas leves e auxiliar no tratamento de lesões leves (ANVISA, 2021). Acredita-se que os flavonoides sejam os principais constituintes responsáveis por sua atividade ansiolítica e antidepressiva (MAO; XIE; KEEFE; SOELLER; LI; AMSTERDAM, 2016). Essa espécie possui 4 fórmulas de preparação extemporânea, sendo 0,5 a 4 g de inflorescência para 150 mL de água, 2 a 10 g para 100 mL de água, 1 a 5 g de inflorescência para 100 mL de água e 4,5 a 5g de inflorescência para 1000 mL de água (ANVISA, 2021). É possível que seu mecanismo de ação possa estar relacionado ao sistema colinérgico, vez que o extrato de camomila eliminou os efeitos ansiogênicos da escopolamina, um bloqueador de receptores muscarínicos, promovendo um efeito ansiolítico similar ao do diazepam (IONIȚĂ; POSTU; CIOANCĂ; MIRCEA; HĂNCIANU; HRIȚCU, 2019).

4. DISCUSSÃO

Os diversos distúrbios do Sistema Nervoso Central que acometem milhares de pessoas todos os anos ainda demandam muitos estudos para esclarecer seus mecanismos para que seja possível o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos, haja vista que muitos deles ainda não possuem cura ou contam apenas com medicamentos que induzem diversos efeitos colaterais. Além disso, faz-se necessário a existência de terapias alternativas aos medicamentos convencionais que atuam no SNC, para aliviar os sintomas ou inibir possíveis efeitos adversos, sendo os fitoterápicos uma valiosa opção. A leitura e análise dos documentos governamentais realizada neste trabalho apurou que há cinco espécies medicinais que possuem indicação para distúrbios do SNC presentes na relação ReniSUS, todas elas como tratamento auxiliar no alívio de ansiedade e problemas do sono.

Os transtornos de ansiedade são os distúrbios psiquiátricos mais prevalentes e esse espectro de patologias impõe encargos individuais e sociais excessivos, podendo tornar-se crônicos e incapacitantes (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). Os benzodiazepínicos, como diazepam, lorazepam ou alprazolam, são uma classe de medicamentos comumente prescritos para o tratamento de transtornos de ansiedade e possuem sua eficácia comprovada, produzindo efeitos calmantes por meio da ligação aos sítios benzodiazepínicos de receptores GABA_A (LÓPEZ; NIELSEN; SOLAS; RAMÍREZ; JÄGER, 2017). Entretanto, aproximadamente 25% dos pacientes não respondem ao tratamento, há o risco de induzir sedação e comprometimento cognitivo e psicomotor, e o uso contínuo destes fármacos pode levar ao desenvolvimento de tolerância e potencial dependência (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). Por conta disso, a busca por novos agentes terapêuticos continua e as plantas medicinais são uma fonte importante para o desenvolvimento de novos medicamentos para tratar distúrbios neurológicos e têm um papel fundamental para pacientes que respondem mal aos tratamentos convencionais (COSTA; KOHN; LIMA; GARGANO; FLÓRIO; COSTA, 2011).

O uso popular de plantas medicinais é uma prática histórica, desde as primeiras organizações sociais do mundo, fundamentada no acúmulo de informações repassadas oralmente através de sucessivas gerações (FRANCO; FERREIRA; FERREIRA, 2011). A etnobotânica é um campo de grande importância científica por promover um vínculo entre o conhecimento popular e a ciência propriamente dita, sendo uma ferramenta relativamente barata que contribui de formas significativa para a descoberta de tratamentos para enfermidades humanas (FRANCO; FERREIRA; FERREIRA, 2011).

As plantas medicinais são indispensáveis para a pesquisa farmacológica e no desenvolvimento de drogas. Ainda hoje as plantas e seus constituintes químicos são usados diretamente como agentes terapêuticos ou como matérias-primas para a síntese de medicamentos, servindo ainda como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos, ou seja, modelos para compostos farmacologicamente ativos (BRASIL, 2006). Nas últimas décadas observou-se uma retomada pelo interesse em estudar o conhecimento empírico das populações tradicionais e transformá-lo em conhecimento científico através da concretização de políticas públicas e de fomento a pesquisas que viabilizem o acesso às plantas medicinais e fitoterápicas para toda a população do país (BORGES; SALES, 2018). Além disso, o grande interesse pela utilização destas plantas também é dado pela falta de acesso da população à assistência farmacêutica e médica, o alto custo geralmente associado aos medicamentos alopáticos e, por vezes, na tendência dos consumidores preferirem a utilização de produtos de origem natural (BOSSE, 2014).

A aprovação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos em 2006 trouxe uma série de benefícios para a população e para o país, sendo eles a melhoria da atenção à saúde, uso sustentável da biodiversidade brasileira juntamente ao fortalecimento da agricultura familiar, vez que a maioria das plantas que, hoje, são cultivadas e são de uso popular são advindas desse tipo de produção, além do desenvolvimento industrial e tecnológico, inclusão social e regional e da participação popular e do controle social de todos os processos decorrentes dessa iniciativa (BRASIL, 2006). A adesão de fitoterápicos no SUS também possui suas vantagens, pois esses medicamentos geralmente possuem menor custo e normalmente apresentam menor efeito colateral comparado aos remédios convencionais, sendo considerados uma alternativa eficaz e de baixo custo aos programas de atenção primária à saúde (BORGES; SALES, 2018). Além disso, a inclusão de produtos naturais no SUS ajuda democratizando e divulgando as plantas medicinais para além do conhecimento empírico, facilitando seu acesso e incluindo aqueles que não possuem condições ou alcance de outros medicamentos. A fitoterapia, uma vez orientada cientificamente, se torna um recurso terapêutico valioso que detém eficácia, baixo custo e simplicidade de uso (NASCIMENTO; SANTANA; LEITE; VIANA; LEITE; MORAES; JAMACARU; BEZERRA; MORAES; MORAES, 2009).

Todavia, considerando que o Brasil possui uma imensa diversidade biológica, muitos produtos biológicos ainda não foram descobertos e possuem seu potencial medicinal ainda necessitando pesquisa (FERREIRA; MOREIRA; CÁRIA; VICTORIANO; SILVA JUNIOR; MAGALHÃES, 2014). Existem inúmeras atividades farmacológicas relatadas em extratos

brutos que não dispõem de qualquer investigação fitoquímica complementar (ELISABETSKY; WANNMACHER, 1993), além de muitas plantas não possuírem estudos de toxicidade, eficácia e segurança.

Ademais, a literatura científica ainda é precária no sentido de se conhecer como as plantas estão sendo usadas, quais são seus benefícios e como poderá capacitar profissionais para o aconselhamento e prescrição da utilização delas como medicina integrativa no SUS (SANTOS; GUIMARÃES; NOBRE; PORTELA, 2011). Outrossim, a segurança dos fitoterápicos e plantas medicinais dependem da compreensão da química, toxicologia, farmacologia e princípios ativos da mesma, sem desconsiderar o conhecimento tradicional (SANTOS; GUIMARÃES; NOBRE; PORTELA, 2011).

Ainda há um outro obstáculo que gera empecilhos na pesquisa de farmacobotânicos, que é a gama de fatores que interferem na atuação do complexo ativo obtido diretamente dos vegetais, que são os responsáveis pela atividade terapêutica. A época de colheita, a sazonalidade, a disponibilidade de nutrientes, a parte utilizada, entre outras razões, alteram a quantidade e a qualidade dos fitoquímicos, que possuem características, absorção e solubilidade diferentes, afetando a biodisponibilidade dos princípios ativos (FONSECA; RODRIGUES; RAMOS; CRUZ; FERREIRA; SILVA; AMARAL, 2020), causando modificações nos resultados esperados. Dessa forma, uma extensa quantidade de estudos é necessária para que os fitoterápicos e plantas medicinais possam ser distribuídos para a população com garantias de segurança e eficácia.

A ReniSUS apresenta uma quantia extensa de plantas que são de interesse para desenvolvimento de pesquisas para uso futuro no SUS, totalizando 71 espécies. A maioria apresenta indicação para problemas mais simples, como tratamento de lesões cutâneas, distúrbios gastrointestinais, problemas renais e no alívio de sintomas de gripe e resfriado, de modo que somente 5 espécies das que constam na relação possuem indicação para o SNC. Além disso, essa relação ainda está em desenvolvimento, pois constam 19 casos em que mais de uma espécie de um mesmo gênero é indicada, com sinalização de que a espécie medicinal a ser adotada pelo ReniSUS ainda será definida e detalhada. Durante a análise do Registro Simplificado, foi possível perceber, também, que as informações disponíveis no documento são mais objetivas e simples, não constando contraindicações de uso, por exemplo. No FFFB, por sua vez, constam informações mais desenvolvidas, com as especificações de preparo dos medicamentos, as advertências e as contraindicações de uso, que são muito importantes ao disponibilizar medicamentos à população. De modo geral, nestas três listas analisadas ocorre

o predomínio de espécies exóticas, que, geralmente, possuem mais estudos que as espécies nativas do Brasil.

A *Passiflora incarnata* está presente no ReniSUS e tem indicação para ansiedade e insônia na Farmacopeia Brasileira. Devido à sua complexidade fitoquímica, essa espécie possui diversas propriedades terapêuticas. Suas propriedades farmacológicas têm sido associadas em estudos clínicos ao tratamento de TAG, ansiedade pré-operatória, tratamento de insônia e distúrbios do sono, tratamento de sintomas de menopausa, tratamento de abstinência de opioides e tratamento de TDAH (PEREIRA, 2014).

A parcela da planta que possui maior quantidade de compostos ativos são as partes aéreas, de modo que a atividade ansiolítica foi menor em estudos que utilizaram extratos de raízes e flores (MIRODDI; CALAPAI; NAVARRA; MINCIULLO; GANGEMI, 2013). Além disso, entre as espécies do gênero, a *P. incarnata* é a que possui a maior quantidade de flavonoides em sua composição (PEREIRA, 2014), entretanto, acredita-se que outros compostos contribuem para a atividade ansiolítica da *P. incarnata*, não sendo responsabilidade exclusiva dos flavonoides.

De acordo com os artigos científicos estudados para a elaboração deste trabalho, a eficácia da *Passiflora incarnata* como auxiliar no tratamento de ansiedade e insônia foi comprovada em diversos estudos. Nos estudos clínicos realizados até então, não foram encontradas quaisquer efeitos adversos ou ameaças à saúde humana em relação ao seu uso. De maneira geral, essa espécie possivelmente pode ser utilizada para a preparação de um produto farmacêutico eficaz, barato e seguro para reduzir a reatividade ao estresse, insônia, ansiedade e comportamentos semelhantes à depressão (JANDA; WOJTKOWSKA; JAKUBCZYK; ANTONIEWICZ; SKONIECZNA-ŚYDECKA, 2020) e está registrada na Anvisa.

Entretanto, é importante ressaltar que a quantidade de estudos clínicos disponíveis é baixa e insatisfatória para garantir a total segurança de seu uso. Ademais, os compostos farmacologicamente ativos presentes na espécie não foram elucidados em sua totalidade e com precisão. São necessários mais estudos para esclarecer a composição fitoquímica e quais tipos de extratos são responsáveis por possíveis efeitos adversos. Além disso, não há nenhuma composição padronizada definida e as concentrações dos constituintes fitoquímicos, que são os principais responsáveis pelas atividades farmacêuticas, ainda não foram elucidadas. Ademais, a disponibilidade de dados sobre sua toxicidade é limitada, de modo que seu uso é apoiado principalmente pelo conhecimento empírico do uso tradicional e não são suficientemente apoiadas por evidências clínicas. De acordo com Fonseca et al. (2020), os ensaios clínicos relatados são estudos piloto e não são suficientes para reconhecer o uso

medicinal da planta como bem estabelecido. Também são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos de ação, para garantir sua máxima eficiência.

A *Passiflora edulis* está presente no ReniSUS e possui Registro Simplificado na Anvisa. É uma planta nativa do Brasil e, por isso, seu uso é muito antigo e extenso no país. Devido à diversas características, como qualidade de seus frutos, produtividade e succulência, o fruto dessa espécie corresponde a 95% de toda a área cultivada de maracujá na agricultura brasileira (AYRES; SANTOS; JUNQUEIRA-AYRES; COSTA; RAMOS; CASTELLANOS; ALVES; ASTH; MEDEIROS; ZUCOLOTTI, 2017).

Suas características morfológicas e microscópicas são muito similares às da *Passiflora incarnata*, de modo que a Farmacopeia Britânica de 2009 diferencia as duas pela presença de diglicosilflavonas e isoorientina, que são ausentes na *P. edulis*. Entretanto, novos estudos detectaram a presença desses dois compostos em populações da *P. edulis*, portanto, o método da Farmacopeia Britânica não é adequado para a distinção da espécie (LI; ZHOU; YANG; SHEN; DENG; LI; ZHAO, 2011).

Os estudos farmacológicos e pré-clínicos acessados para a realização deste trabalho comprovam a presença de atividade ansiolítica com extratos de *Passiflora edulis*. Entretanto, a ausência de estudos clínicos voltados para sua indicação no SNC não permitem a garantia de sua segurança e eficácia em pacientes humanos, baseando-se completamente nos conhecimentos empíricos de populações tradicionais. Além disso, foi encontrado apenas um estudo toxicológico da espécie, que obteve um bom perfil de segurança na administração oral para os parâmetros examinados, mostrou uma boa tolerância e não provocou qualquer letalidade ou efeitos adversos no estudo de toxicidade subaguda em ratos machos e fêmeas (RODRÍGUEZ-USAQUÉN; SUTACHAN; VILLARREAL; COSTA; MONDRAGON; BALLESTEROS-RAMÍREZ; ALBARRACÍN, 2023).

Assim, são necessários mais estudos farmacológicos, incluindo a elucidação da taxonomia infraespecífica da *P. edulis*, e estudos pré-clínicos e clínicos para estabelecer essa espécie como segura e eficiente para distribuição para a população. Além disso, é extremamente necessário compreender seu mecanismo de ação, que permanece indeterminado, possuindo apenas a hipótese de que ocorra através da modulação do sistema GABAérgico. Outrossim, seu registro na Anvisa também faz-se necessário.

Diferente das outras espécies do gênero, a *Passiflora alata* teve sua atividade ansiolítica avaliada por poucos artigos científicos, mesmo estando presente na Farmacopeia Brasileira. Por outro lado, existem alguns medicamentos com esta planta que são registrados na Anvisa e que são comercializados no Brasil. Estudos farmacológicos e pré-clínicos

corroboram sua atividade ansiolítica e sedativa. Entretanto, não foram encontrados estudos clínicos que avaliaram a atividade da espécie no SNC, de modo a basear-se somente no conhecimento do uso popular. Seu mecanismo de ação também não é determinado, tendo hipóteses de envolver a modulação do sistema GABAérgico devido às características do gênero *Passiflora* e seus respectivos flavonoides.

Foi encontrado apenas um artigo científico que verificou a toxicologia da espécie, o qual observou a indução de danos ao DNA por extratos de *Passiflora alata* (BOEIRA; FENNER; BETTI; PROVENSÍ; LACERDA; BARBOSA; GONZÁLEZ; CORRÊA; DRIEMEIER; DALL'ALBA, 2010). Assim sendo, são necessários mais estudos químicos e farmacológicos, a fim de elucidar todos os componentes fitoquímicos da espécie e os possíveis mecanismos de ação. Diferentes abordagens de estudos pré-clínicos com modelos animais também são importantes para gerar informações novas acerca de sua eficácia. Estudos clínicos são de extrema necessidade para garantir a efetividade e segurança, desvendando possíveis efeitos adversos no uso humano.

A *Erythrina mulungu* está presente no ReniSUS e também está descrita no FFFB. Diversas espécies do gênero *Erythrina* possuem efeitos no SNC como anticonvulsivantes, ansiolíticos e analgésicos, incluindo a *E. mulungu* (VASCONCELOS; LIMA; SALES; CUNHA; AGUIAR; SILVEIRA; RODRIGUES; MACEDO; FONTELES; SOUSA, 2007).

Em todos os artigos científicos selecionados para este trabalho, a atividade ansiolítica da *Erythrina mulungu* foi demonstrada. Alguns estudos comparam seus efeitos ansiolíticos com o composto diazepam e estas observações apoiam o conhecimento empírico do uso popular. Apesar de apresentar poucos estudos clínicos, seus resultados são satisfatórios, uma vez que apresentou atividade terapêutica sem apresentar efeitos adversos nos parâmetros fisiológicos de pacientes submetidos a cirurgias odontológicas.

No que diz respeito à toxicidade, um estudo expõe relatos de que as sementes desta espécie apresentam uma certa toxicidade, podendo acarretar em efeitos adversos desde que existam fatores de risco pré-existentes associados, deste modo, seu uso deve ser realizado com cautela e em doses menores (PRATES, 2023). De maneira geral, os estudos acerca da toxicidade, eficácia e segurança das plantas deste gênero e, principalmente desta espécie, são muito limitados, especialmente em humanos. Assim, são necessários mais estudos que verifiquem seu potencial ansiolítico, além de elucidar completamente a composição fitoquímica desta espécie. Ademais, determinar exatamente o mecanismo de ação é essencial para potencializar sua eficiência e também minimizar ou eliminar possíveis efeitos adversos.

A *Alpinia zerumbet* está presente no ReniSUS e é descrita no FFFB, sendo uma espécie muito utilizada no Brasil na medicina popular e tradicional e em rituais religiosos (ARAÚJO; SILVA; MOURA; OLIVEIRA; LEAL; VASCONCELOS; VIANA; MORAES; SOUSA; MACÊDO, 2009). Esta espécie encontra-se registrada na Anvisa, com um medicamento comercializado no Brasil.

De forma geral, os estudos selecionados suportam o efeito ansiolítico da *Alpinia zerumbet*, principalmente para os seus óleos essenciais. Além disso, em um dos estudos foi verificada uma atividade depressora do óleo semelhante ao haloperidol, de modo a sugerir uma possível atividade antipsicótica (ARAÚJO; SILVA; MOURA; OLIVEIRA; LEAL; VASCONCELOS; VIANA; MORAES; SOUSA; MACÊDO, 2009). É importante ressaltar que alguns estudos com óleo essencial analisaram que o mesmo possui um tempo apropriado de inalação para obter efeitos ansiolíticos, vez que quanto maior o tempo de exposição da droga, maior a potência de seu efeito, de modo que seu pico de atividade terapêutica foi com um tempo de inalação de 90 a 120 minutos (SOUSA; HOCAYEN; ANDRADE; ANDREATINI, 2015; CHAN; WONG; CHAN, 2017). Assim sendo, acredita-se que a contribuição da via nervosa olfatória na intermediação dos efeitos ansiolíticos de *A. zerumbet* resultante da inalação por um curto período de tempo, caso haja, é mínima (SATOU; KASUYA; TAKAHASHI; MURAKAMI; HAYASHI; SADAMOTO; KOIKE, 2011).

Posto isto, são necessários estudos clínicos que verifiquem o uso desta planta, haja vista que não foram encontrados artigos que relacionem a *Alpinia zerumbet* com sua indicação de ansiolítico em testes com pacientes humanos. Também são de extrema importância mais estudos para elucidar seu mecanismo de ação, assim como definir seus principais fitoquímicos, como a zerumbona. As propriedades medicinais desta espécie são promissoras, porém, necessitam de mais embasamento científico.

A etnobotânica é vital no descobrimento de novos compostos fitoquímicos e no desenvolvimento de novos fármacos para a população, e o conhecimento e uso popular consolidado das espécies descritas neste trabalho certamente contribuiu para que fossem incluídas na relação do ReniSUS. Vale observar que as espécies listadas possuem composição química diversa e podem agir através de diversos mecanismos de ação, ainda que os princípios ativos e alvos moleculares não sejam totalmente conhecidos. Por outro lado, este trabalho também mostrou que há diversas espécies com uso popular para distúrbios do SNC bem caracterizado e que constam de farmacopeias e outras listas oficiais, mas que não estão listadas no ReniSUS. Isso gera diversos questionamentos do porquê o Ministério da Saúde não as considera de seu interesse, uma vez que também possuem embasamento empírico do

uso tradicional e possuem artigos científicos que podem acrescentar evidências científicas ao seu uso.

Os fitoterápicos tradicionais são medicamentos projetados para que possam ser utilizados sem a supervisão de um médico, no âmbito de diagnóstico, prescrição e acompanhamento. À vista disso, são necessários extensos estudos qualitativos sobre plantas medicinais e a fitoterapia de modo geral, bem como estudos pré-clínicos e clínicos que evidenciem sua eficácia e segurança, a partir da elucidação de seus possíveis efeitos tóxicos e potenciais interações nocivas, além de evidências de seu uso contínuo e seguro por um período mínimo de trinta anos (ANVISA, 2014b).

Outrossim, é plausível destacar a quantidade de plantas exóticas estudadas. Das 17 espécies que possuem indicação para distúrbios do SNC presentes neste trabalho, apenas 5 são nativas do Brasil, sendo elas a *Erythrina mulungu*, a *Lippia alba*, a *Passiflora alata*, a *Passiflora edulis* e a *Paullinia cupana*. Outro ponto perceptível é que a maioria dos artigos científicos são de autores estrangeiros, sendo 30 artigos de autores brasileiros e 37 artigos de autores internacionais, e que as espécies exóticas possuem mais dados e informações disponíveis. Com isso, é cognoscível a carência de investimentos em pesquisas e ações que tragam mais conhecimento acerca destas espécies pelo país, dificultando o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e a distribuição deles e de plantas medicinais para o uso da população brasileira como um recurso adicional aos medicamentos convencionais.

5. CONCLUSÃO

A partir do levantamento bibliográfico das informações acerca das plantas medicinais de interesse ao SUS, foi possível fazer a seleção daquelas que possuem indicação para distúrbios do Sistema Nervoso Central. Baseado nisso, foram verificados diversos dados disponíveis a respeito de cada uma das espécies, como sua taxonomia, principais indicações, parte da planta mais utilizada, componentes fitoquímicos predominantes, prováveis mecanismos de ação, estudos farmacológicos pré-clínicos e clínicos, toxicologia e o que a Farmacopeia Brasileira e outros documentos governamentais recomendam como posologia e contraindicações. De modo geral, é perceptível que os estudos ainda são limitados, carecendo ainda de informações sobre os princípios ativos e mecanismos de ação. Destaca-se que são poucos ou inexistentes os estudos clínicos com algumas espécies, o que torna inviável e perigoso seu uso pela população geral, devido à ausência de dados sobre sua eficácia e segurança. Além disso, é explícito os poucos investimentos na pesquisa dessas espécies, o que dificulta sua aplicação no Sistema Único de Saúde e também seu uso como terapias complementares aos medicamentos convencionais. Portanto, ainda são necessários mais estudos, especialmente estudos clínicos bem delineados para suportar o uso destas plantas para distúrbios do SNC pelo SUS, garantindo à população a segurança e eficácia desejadas.

6. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** *Alpinia zerumbet*. 2023a. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351207153201285/?substancia=25470&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** *Erythrina mulungu*. 2023b. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18927>. Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** Extrato fluido de *Passiflora alata*. 2023c. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=21946&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** *Matricaria chamomilla* L.. 2023d. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18947&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** *Passiflora alata* Curtis. 2023e. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18963&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** *Passiflora incarnata*. 2023f. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18965&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas:** *Passiflora incarnata* L.. 2023g. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25489&situacaoRegistro=V>.
Acesso em: 01 jan. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. 744 p.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021. 223 p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2014a). Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Brasília, DF.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2014b). Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Brasília, DF.

ARAÚJO, F. Y. R. de; SILVA, M. I. G.; MOURA, B. A.; OLIVEIRA, G. V. de; LEAL, L. K. A. M.; VASCONCELOS, S. M. M.; VIANA, G. S. B.; MORAES, M. O. de; SOUSA, F. C. F. de; MACÊDO, D. S.. Central nervous system effects of the essential oil of the leaves of *Alpinia zerumbet* in mice. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 61, n. 11, p. 1521-1527, nov. 2009. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1211/jpp.61.11.0012>.

AYRES, A. S. F. S. J.; SANTOS, W. B.; JUNQUEIRA-AYRES, D. D.; COSTA, G. M.; RAMOS, F. A.; CASTELLANOS, L.; ALVES, J. S. F.; ASTH, L.; MEDEIROS, I. U. de; ZUCOLOTTI, S. M.. Monoaminergic neurotransmission is mediating the antidepressant-like effects of *Passiflora edulis* Sims fo. *edulis*. **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 660, p. 79-85, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.010>.

BARBOSA, P. R.; VALVASSORI, S. S.; BORDIGNON, C. L.; KAPPEL, V. D.; MARTINS, M. R.; GAVIOLI, E. C.; QUEVEDO, J.; REGINATTO, F. H.. The Aqueous Extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* Reduce Anxiety-Related Behaviors Without Affecting Memory Process in Rats. **Journal Of Medicinal Food**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 282-288, jun. 2008. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2007.722>.

BOEIRA, J. M.; FENNER, R.; BETTI, A. H.; PROVENSI, G.; LACERDA, L. de A.; BARBOSA, P. R.; GONZÁLEZ, F. H.D.; CORRÊA, A. M. R.; DRIEMEIER, D.; DALL'ALBA, M. P.. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 128, n. 2, p. 526-532, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.037>.

BORGES, F. V.; SALES, M. D. C.. Políticas públicas de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no Brasil: Sua história no Sistema de Saúde. **Pensar Acadêmico**, Manhuaçu, v. 16, n. 1, p. 13-27, jun. 2018.

BORRÁS, S.; MARTÍNEZ-SOLÍS, I.; RÍOS, J. L.. Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: an updated review. **Planta Medica**, [S.L.], v. 87, n. 10/11, p. 738-753, 11 jun. 2021. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1510-9826>.

BOSSE, T. S.. **Fitoterápicos no SUS**. 2014. 42 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmacologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: *Passiflora alata* Curtis, Passifloraceae (Maracujá-Doce)**. Brasília. Ministério da Saúde, 2020. 54 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_maracuja_doce.pdf. Acesso em: 21 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: *Passiflora incarnata* Linnaeus, Passifloraceae (Maracujá-Vermelho)**. Brasília. Ministério da Saúde, 2021. 81 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_maracuja_vermelho.pdf. Acesso em: 21 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monografia da espécie *Erythrina mulungu* (mulungu)**. Brasília. Ministério da Saúde, 2015a. 54 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/MonografiaErythrina.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monografia da espécie *Matricaria chamomilla* L. (= *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, CAMOMILA)**. Brasília. Ministério da Saúde, 2015b. 219 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/MonografiaCamomila.pdf>. Acesso em: 01 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monografia das espécies *Alpinia speciosa* e *Alpinia zerumbet* (Galanga)**. Brasília. Ministério da Saúde, 2014. 105 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/pnpmf/ppnpmf/arquivos/2016/VersocpAlpinia.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília, 2017. 14 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. Brasília, 2009. 2 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília. 2006. 60 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 20 nov. 2023.

BUTLER, C.. **Purple Passionflower**. 2017. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Purple_Passionflower_-_Passiflora_incarnata_\(48067628851\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Purple_Passionflower_-_Passiflora_incarnata_(48067628851).jpg). Acesso em: 02 jan. 2024.

CAMPOS, A. R.; BARROS, A. I. S.; ALBUQUERQUE, F. A. A.; LEAL, L. K. A. M.; RAO, V. S. N.. Acute effects of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 441-443, 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.1471>.

CANELLA, C.; BACHMANN, C.; WOLFENSBERGER, B.; WITT, C. M.. Patients' experiences attributed to the use of *Passiflora incarnata*: a qualitative, phenomenological

study. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 231, p. 295-301, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.022>.

CHAN, E. W. C.; WONG, S. K.; CHAN, H. T.. *Alpinia zerumbet*, a ginger plant with a multitude of medicinal properties: an update on its research findings. **Journal Of Chinese Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 775-788, 30 nov. 2017. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. <http://dx.doi.org/10.5246/jcps.2017.11.088>.

COSTA, C. A. R. A.; CURY, T. C.; CASSETTARI, B. O.; TAKAHIRA, R. K.; FLÓRIO, J. C.; COSTA, M.. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT_{1A}-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-10, 23 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-13-42>.

COSTA, C. A. R. de A.; KOHN, D. O.; LIMA, V. M. de; GARGANO, A. C.; FLÓRIO, J. C.; COSTA, M.. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 137, n. 1, p. 828-836, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.003>

CUNHA, R. S. da; AMORIM, K. S.; GERCINA, A. C.; OLIVEIRA, A. C. A. de; MENEZES, L. dos S.; GROppo, F. C.; SOUZA, L. M. A.. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 1579-1586, 19 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-020-03468-1>.

DENG, J.; ZHOU, Y.; BAI, M.; LI, H.; LI, L.. Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 128, n. 1, p. 148-153, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.12.043>.

EDWARDS, J. E.; BROWN, P. N.; TALENT, N.; DICKINSON, T. A.; SHIPLEY, P. R.. A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 79, p. 5-26, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.04.006>.

ELISABETSKY, E.; WANNMACHER, L.. The status of ethnopharmacology in Brazil. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 38, n. 2-3, p. 129-135, mar. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(93\)90008-s](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(93)90008-s).

ERNST, E.. Herbal remedies for anxiety – a systematic review of controlled clinical trials. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 205-208, fev. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2004.11.006>.

FAHMY, N. M.; AL-SAYED, E.; EL-SHAZLY, M.; SINGAB, A. N.. Alkaloids of genus *Erythrina*: an updated review. **Natural Product Research**, [S.L.], v. 34, n. 13, p. 1891-1912, 21 jun. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2018.1564300>.

FERREIRA, T. S.; MOREIRA, C. Z.; CÁRIA, N. Z.; VICTORIANO, G.; SILVA JUNIOR, W. F.; MAGALHÃES, J. C.. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 290-298, jun. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-05722014000200019>.

FLAUSINO, O.; SANTOS, L. de Á.; VERLI, H.; PEREIRA, A. M.; BOLZANI, V. da S.; NUNES-DE-SOUZA, R. L.. Anxiolytic Effects of Erythrinian Alkaloids from *Erythrina mulungu*. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 48-53, 23 dez. 2006. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np060254j>.

Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>. Acesso em: 23 dez. 2023.

FONSECA, L. R. da; RODRIGUES, R. de A.; RAMOS, A. de S.; CRUZ, J. D. da; FERREIRA, J. L. P.; SILVA, J. R. de A.; AMARAL, A. C. F.. Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: an unexploited potential. **The Scientific World Journal**, [S.L.], v. 2020, p. 1-18, 20 jul. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6598434>.

FRANCO, F.; FERREIRA, A. P. do N. L.; FERREIRA, M. L.. ETNOBOTÂNICA: Aspectos históricos e aplicativos desta ciência. **Cadernos de Cultura e Ciência**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 17-23, 30 dez. 2011. Lepidus Tecnologia. <http://dx.doi.org/10.14295/cad.cult.cienc.v10i2.407>.

GUARATINI, T.; SILVA, D. B.; BIZARO, A. C.; SARTORI, L. R.; HUMPF, H.; LOPES, N. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; LOPES, J. L. C.. In vitro metabolism studies of erythraline, the major spiroalkaloid from *Erythrina verna*. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-5, 18 fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-61>.

HACKE, A. C. M.; MIYOSHI, E.; MARQUES, J. A.; PEREIRA, R. P.. Anxiolytic properties of *Cymbopogon citratus* (DC.) stapf extract, essential oil and its constituents in zebrafish (*Danio rerio*). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 260, p. 113036, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2020.113036>.

HATANO, V. Y.; TORRICELLI, A. S.; GIASSI, A. C. C.; COSLOPE, L. A.; VIANA, M. B.. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 238-243, mar. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500021>.

HE, X.; LUAN, F.; YANG, Y.; WANG, Z.; ZHAO, Z.; FANG, J.; WANG, M.; ZUO, M.; LI, Y.. *Passiflora edulis*: an insight into current researches on phytochemistry and pharmacology. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 20 maio 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00617>.

HELDWEIN, C. G.; SILVA, L. L.; RECKZIEGEL, P.; BARROS, F. M. C.; BÜRGER, M. E.; BALDISSEROTTO, B.; MALLMANN, C. A.; SCHMIDT, D.; CARON, B. O.; HEINZMANN, B. M.. Participation of the GABAergic system in the anesthetic effect of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown essential oil. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 436-443, maio 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500052>.

HELLIÓN-IBARROLA, M. C.; IBARROLA, D. A.; MONTALBETTI, Y.; KENNEDY, M. L.; HEINICHEN, O.; CAMPUZANO, M.; TORTORIELLO, J.; FERNÁNDEZ, S.; WASOWSKI, C.; MARDER, M.. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 105, n. 3, p. 400-408, maio 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.11.013>.

IONIȚĂ, R.; POSTU, P. A.; CIOANCĂ, O.; MIRCEA, C.; HĂNCIANU, M.; HRIȚCU, L.. Anxiolytic And Antidepressant Effects Of *Matricaria Chamomilla* Hydroalcoholic Extract In A Rat Model Of Scopolamine. **Farmacia**, [S.L.], v. 67, n. 1, p. 68-72, 15 fev. 2019. Societatea de Stiinte Farmaceutice din Romania. <http://dx.doi.org/10.31925/farmacia.2019.1.9>.

JANDA, K.; WOJTKOWSKA, K.; JAKUBCZYK, K.; ANTONIEWICZ, J.; SKONIECZNA-ŚYDECKA, K.. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders—A Systematic Review. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 3894, 19 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123894>.

JUNIOR, O. A. F.; PEREIRA, A. M.; BOLZANI, V. da S.; NUNES-DE-SOUZA, R. L.. Effects of Erythrinian Alkaloids Isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in Mice Submitted to Animal Models of Anxiety. **Biological And Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 375-378, 2007. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.30.375>.

KEEFE, J. R.; MAO, J. J.; SOELLER, I.; LI, Q. S.; AMSTERDAM, J. D. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 23, n. 14, p. 1699-1705, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.013>.

KIM, M.; LIM, H.; LEE, H.; KIM, T.. Role Identification of *Passiflora incarnata* Linnaeus: a mini review. **Journal Of Menopausal Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 156, 2017. The Korean Society of Menopause. <http://dx.doi.org/10.6118/jmm.2017.23.3.156>.

KLEIN, N.; GAZOLA, A. C.; LIMA, T. C. M. de; SCHENKEL, E.; NIEBER, K.; BUTTERWECK, V.. Assessment of Sedative Effects of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* and *Passiflora alata* Extracts in Mice, Measured by Telemetry. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 706-713, 26 jul. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5043>.

LI, H.; ZHOU, P.; YANG, Q.; SHEN, Y.; DENG, J.; LI, L.; ZHAO, D.. Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* ‘*edulis*’ and

Passiflora edulis 'flavicarpa'. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 133, n. 3, p. 1085-1090, fev. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.039>.

LÓPEZ, V.; NIELSEN, B.; SOLAS, M.; RAMÍREZ, M. J.; JÄGER, A. K.. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-8, 19 maio 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00280>.

MAIA, M. O. N.; DANTAS, C. G.; FILHO, L. X.; CÂNDIDO, E. A. F.; GOMES, M. Z.. The Effect of Alpinia zerumbet Essential Oil on Post-Stroke Muscle Spasticity. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [S.L.], v. 118, n. 1, p. 58-62, 31 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12439>.

MAO, J. J.; XIE, S. X.; KEEFE, J. R.; SOELLER, I.; LI, Q. S.; AMSTERDAM, J. D.. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 23, n. 14, p. 1735-1742, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.10.012>.

MARTINS, M. V. *Erythrina* em Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB105155>. Acesso em: 20 Dec. 2023

MIRODDI, M.; CALAPAI, G.; NAVARRA, M.; MINCIULLO, P.L.; GANGEMI, S.. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 150, n. 3, p. 791-804, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>.

MORA, S.; DÍAZ-VÉLIZ, G.; MILLÁN, R.; LUNGENSTRASS, H.; QUIRÓS, S.; COTO-MORALES, T.; HELLIÓN-IBARROLA, M.C.. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from *Aloysia polystachya* in rats. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 82, n. 2, p. 373-378, out. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2005.09.007>.

NASCIMENTO, D. F.; SANTANA, A. P. M.; LEITE, I. O.; VIANA, F. A. C.; LEITE, A. L. A. e S.; MORAES, R. A. de; JAMACARU, F. V. F.; BEZERRA, F. A. F.; MORAES, M. O.

de; MORAES, M. E.. A. de. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 261-268, mar. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000200014>.

NETO, G. C.; BRAGA, J. E. F.; ALVES, M. F.; PORDEUS, L. C. de M.; SANTOS, S. G. dos; SCOTTI, M. T.; ALMEIDA, R. N.; DINIZ, M. de F. F. M.. Anxiolytic Effect of *Citrus aurantium* L. in Crack Users. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2017, p. 1-8, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7217619>.

NGAN, A.; CONDUIT, R.. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 25, n. 8, p. 1153-1159, 3 fev. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.3400>.

PANDEY, U. C.; JAIN, S.; SHUKLA, K.; JATAV, R. K.. Pharmacognostical, Phytochemical And Anti-Anxiety Potential Of Alcoholic Extract Of *Matricaria Chamomilla* Linn Flowers. **Journal Of Pharmaceutical Negative Results**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 4998-5005, dez. 2022.

PEREIRA, S. M. T.. **O Uso Medicinal da *Passiflora incarnata* L.** 2014. 22 f. Monografia (Especialização) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

PLUSKAL, T.; TORRENS-SPENCE, M. P.; FALLON, T. R.; ABREU, A. de; SHI, C. H.; WENG, J.. The biosynthetic origin of psychoactive kavalactones in kava. **Nature Plants**, [S.L.], v. 5, n. 8, p. 867-878, 22 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41477-019-0474-0>.

PRATES, L. L. C. M.. **Análise do extrato e constituintes químicos de *Erythrina verna* Vell. sobre o crescimento, in vitro, de estreptococos do grupo mutans e toxicidade aguda em modelo experimental murino.** 2023. 115 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências em Saúde, Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, 2023.

RAMBO, D. F.; BIEGELMEYER, R.; TOSON, N. S. B.; DRESCH, R. R.; MORENO, P. R. H.; HENRIQUES, A. T.. The genus *Erythrina* L.: a review on its alkaloids, preclinical, and clinical studies. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 1258-1276, 14 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6321>.

RAUWALD, H.; SAVTSCHENKO, A.; MERTEN, A.; RUSCH, C.; APPEL, K.; KUCHTA, K.. GABAA Receptor Binding Assays of Standardized *Leonurus cardiaca* and *Leonurus japonicus* Extracts as Well as Their Isolated Constituents. **Planta Medica**, [S.L.], v. 81, n. 12/13, p. 1103-1110, 28 jul. 2015. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546234>.

RÉ-JORGE, L.. **Passiflora alata flower**. 2008. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passiflora_alata_flower.jpg. Acesso em: 02 jan. 2024.

RIBEIRO, M. D.; ONUSIC, G. M.; POLTRONIERI, S. C.; VIANA, M. B.. Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 263-270, fev. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2006000200013>.

RODRÍGUEZ-USAQUÉN, A.; SUTACHAN, J. J.; VILLARREAL, W.; COSTA, G. M.; MONDRAGON, E. J. A.; BALLESTEROS-RAMÍREZ, R.; ALBARRACÍN, S. L.. Sub-acute toxicity evaluation of aqueous leaf extract from *Passiflora edulis* Sims f. *edulis* (Gulupa) in Wistar rats. **Toxicology Reports**, [S.L.], v. 11, p. 396-404, dez. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.10.013>.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid terpenoid entourage effects. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 12 jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.

SANTOS, R. L.; GUIMARAES, G. P.; NOBRE, M. S. C.; PORTELA, A. S.. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de**

Plantas Mediciniais, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-05722011000400014>.

SARRIS, J.. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10 year updated review. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 1147-1162, 25 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6055>.

SARRIS, J.; MCINTYRE, E.; CAMFIELD, D. A.. Plant-Based Medicines for Anxiety Disorders, Part 1. **Cns Drugs**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 207-219, 23 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-013-0044-3>.

SARRIS, J.; MCINTYRE, E.; CAMFIELD, D. A.. Plant-Based Medicines for Anxiety Disorders, Part 2: a review of clinical studies with supporting preclinical evidence. **Cns Drugs**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 301-319, abr. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-013-0059-9>.

SARRIS, J.; PANOSSIAN, A.; SCHWEITZER, I.; STOUGH, C.; SCHOLEY, A.. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. **European Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 21, n. 12, p. 841-860, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.04.002>.

SATOU, T.; KASUYA, H.; TAKAHASHI, M.; MURAKAMI, S.; HAYASHI, S.; SADAMOTO, K. I.; KOIKE, K.. Relationship between duration of exposure and anxiolytic-like effects of essential oil from *Alpinia zerumbet*. **Flavour And Fragrance Journal**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 180-185, 15 mar. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ffj.2047>.

SHAKERI, A.; SAHEBKAR, A.; JAVADI, B.. *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 188, p. 204-228, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>.

SHIMOTO, J. B.. **Erythrina mulungu**. 2013. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mulung%C3%BA_\(Erythrina_Mulung\)_No_Brasil](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mulung%C3%BA_(Erythrina_Mulung)_No_Brasil)

_o_Mulung%C3%BA_%C3%A9_usado_muito_como_sedativo_natural._A_planta_tem_cor_parecido_com_a_do_coral_laranja._-panoramio.jpg. Acesso em: 02 jan. 2024.

SOUSA, D. de; HOCAYEN, P.; ANDRADE, L.; ANDREATINI, R.. A Systematic Review of the Anxiolytic-Like Effects of Essential Oils in Animal Models. **Molecules**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 18620-18660, 14 out. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules201018620>.

STANG, D.. **Alpinia zerumbet**. 2017. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alpinia_zerumbet_42zz.jpg. Acesso em: 02 jan. 2024.

SUSILAWATI, E.; LEVITA, J.; SUSILAWATI, Y.; SUMIWI, S. A.. Pharmacology activity, toxicity, and clinical trials of *Erythrina* genus plants (Fabaceae): an evidence-based review. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-9, 16 nov. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1281150>.

TAYLOR, D. M.; WERNEKE, U.. Ethnopharmacology. **Nordic Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 30-32, 28 set. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08039488.2018.1525636>.

VASCONCELOS, S. M. M.; LIMA, N. M.; SALES, G. T. M.; CUNHA, G. M. A.; AGUIAR, L. M. V.; SILVEIRA, E. R.; RODRIGUES, A. C. P.; MACEDO, D. S.; FONTELES, M. M. F.; SOUSA, F. C. F.. Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu*. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 110, n. 2, p. 271-274, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.023>.

WIDYASTIWI, W.; ROSENO, M.. Anxiolytic Activity of Ethanolic Extract of Three Species of Indonesian Lempuyang (*Zingiber zerumbet*, *Zingiber aromaticum*, and *Zingiber americans*). **Open Access Macedonian Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 10, n. , p. 695-701, 7 abr. 2022. Scientific Foundation SPIROSKI. <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2022.9132>.

Zingiberaceae em Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB110703>>. Acesso em: 20 dez. 2023

ZIRAK, N.; SHAFIEE, M.; SOLTANI, G.; MIRZAEI, M.; SAHEBKAR, A.. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: current evidence and potential mechanisms of action. **Journal Of Cellular Physiology**, [S.L.], v. 234, n. 6, p. 8496-8508, 21 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27781>.

ZSM. **Passion fruit flower**. 2011. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passion_fruit_flower_\(Passiflora_edulis_var._flavicaarpa\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passion_fruit_flower_(Passiflora_edulis_var._flavicaarpa).jpg). Acesso em: 02 jan. 2024.

7. ANEXOS

Anexo I - Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (ReniSUS). Espécies marcadas com (*) necessitam definição de espécie(s) com cultivo, estudos e indicação de uso.

Fonte: BRASIL, 2009.

1 - <i>Achillea millefolium</i>	19 - <i>Cordia spp*</i> (<i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenaceae</i>)	37 - <i>Lippia sidoides</i>	55 - <i>Psidium guajava</i>
2 - <i>Allium sativum</i>	20 - <i>Costus spp*</i> (<i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i>)	38 - <i>Malva sylvestris</i>	56 - <i>Punica granatum</i>
3 - <i>Aloe spp*</i> (<i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i>)	21 - <i>Croton spp</i> (<i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i>)	39 - <i>Maytenus spp*</i> (<i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i>)	57 - <i>Rhamnus purshiana</i>
4 - <i>Alpinia spp*</i> (<i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i>)	22 - <i>Curcuma longa</i>	40 - <i>Mentha pulegium</i>	58 - <i>Ruta graveolens</i>
5 - <i>Anacardium occidentale</i>	23 - <i>Cynara scolymus</i>	41 - <i>Mentha spp*</i> (<i>M. crispa</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i>)	59 - <i>Salix alba</i>
6 - <i>Ananas comosus</i>	24 - <i>Dalbergia subcymosa</i>	42 - <i>Mikania spp*</i> (<i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i>)	60 - <i>Schinus terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>
7 - <i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i>	25 - <i>Eleutherine plicata</i>	43 - <i>Momordica charantia</i>	61 - <i>Solanum paniculatum</i>
8 - <i>Arrabidaea chica</i>	26 - <i>Equisetum arvense</i>	44 - <i>Morus sp*</i>	62 - <i>Solidago microglossa</i>
9 - <i>Artemisia absinthium</i>	27 - <i>Erythrina mulungu</i>	45 - <i>Ocimum gratissimum</i>	63 - <i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
10 - <i>Baccharis trimera</i>	28 - <i>Eucalyptus globulus</i>	46 - <i>Orbignya speciosa</i>	64 - <i>Syzygium spp*</i> (<i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i>)
11 - <i>Bauhinia spp*</i> (<i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i>)	29 - <i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana*</i>	47 - <i>Passiflora spp*</i> (<i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i>)	65 - <i>Tabebuia avellanedeae</i>

12 - <i>Bidens pilosa</i>	30 - <i>Foeniculum vulgare</i>	48 - <i>Persea spp*</i> (<i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i>)	66 - <i>Tagetes minuta</i>
13 - <i>Calendula officinalis</i>	31 - <i>Glycine max</i>	49 - <i>Petroselinum sativum</i>	67 - <i>Trifolium pratense</i>
14 - <i>Carapa guianensis</i>	32 - <i>Harpagophytum procumbens</i>	50 - <i>Phyllanthus spp*</i> (<i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> ou <i>P. urinaria</i>)	68 - <i>Uncaria tomentosa</i>
15 - <i>Casearia sylvestris</i>	33 - <i>Jatropha gossypifolia</i>	51 - <i>Plantago major</i>	69 - <i>vernonia condensata</i>
16 - <i>Chamomilla recutita</i> = <i>Matricaria chamomilla</i> = <i>Matricaria recutita</i>	34 - <i>Justicia pectoralis</i>	52 - <i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>	70 - <i>Vernonia spp*</i> (<i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i>)
17 - <i>Chenopodium ambrosioides</i>	35 - <i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum*</i>	53 - <i>Polygonum spp*</i> (<i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i>)	71 - <i>Zingiber officinale</i>
18 - <i>Copaifera spp</i>	36 - <i>Lamium album</i>	54 - <i>Portulaca pilosa</i>	