



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



Gabriela Fonseca Cardoso

**AÇÃO DA *VALERIANA OFFICINALIS* L. E *MATRICARIA CHAMOMILLA* L.
NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS
MEDICINAIS NA ANSIEDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

OURO PRETO, MG

2022

Gabriela Fonseca Cardoso

**AÇÃO DA *VALERIANA OFFICINALIS* L. E *MATRICARIA CHAMOMILLA* L.
NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS
MEDICINAIS NA ANSIEDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial ao título de Farmacêutica.

Orientadora: Prof. Dra. Dênia Antunes Saúde Guimarães

Ouro Preto, MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

C268a Cardoso, Gabriela Fonseca.

Ação da Valeriana officinalis L. e Matricaria chamomilla L. no sistema nervoso central, uso de fitoterápicos e plantas medicinais na ansiedade [manuscrito]: uma revisão bibliográfica. / Gabriela Fonseca Cardoso. - 2022.

65 f.: il.: color.. + Quadro.

Orientadora: Profa. Dra. Dênia Antunes Saúde Guimarães.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Medicamento Fitoterápico. 2. Plantas medicinais. 3. Valeriana. 4. Camomila. 5. Ansiedade. I. Guimarães, Dênia Antunes Saúde. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.322

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Gabriela Fonseca Cardoso

Ação da *Valeriana officinalis* L. e *Matricaria chamomilla* L. no sistema nervoso central, uso de fitoterápicos e plantas medicinais na ansiedade: uma revisão bibliográfica

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica

Aprovada em 01 de novembro de 2022

Membros da banca

Dra. Dênia Antunes Saúde Guimarães - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Nancy Scardua Binda - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr. Wander de Jesus Jeremias - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Dênia Antunes Saúde Guimarães, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 02/02/2022



Documento assinado eletronicamente por **Denia Antunes Saude Guimaraes, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 02/02/2023, às 20:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0468512** e o código CRC **AA8FF5FE**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.001358/2023-41

SEI nº 0468512

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35402-163
Telefone: (31)3559-1069 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por terem me dado força e coragem para continuar e não desistir do meu sonho. Por guiarem e abençoarem o meu curso e a minha escolha. Sem fé eu não teria chegado aonde eu cheguei.

Agradeço aos meus pais por sempre confiarem em mim, por vezes, mais do que eu mesma. Por me apoiarem em todos os momentos e decisões, pelas palavras certas nas horas necessárias, pelo amor incondicional, que me motivou a continuar, sempre com mais dedicação e acreditando que tudo ia dar certo.

Agradeço à professora Dra. Dênia, por ter aceitado a me orientar no curso de Farmácia, escutando minhas escolhas e me orientando com sabedoria e tranquilidade.

Agradeço a todos amigos e amigas que estiveram comigo durante essa caminhada, me dando palavras de apoio e risadas, que deixavam tudo mais leve.

Agradeço a UFOP e a EFAR pelo ensino de qualidade, e aos professores por todo conhecimento e ensinamento compartilhado durante os anos da graduação.

RESUMO

Com o início da pandemia do SARS-COV2, houve um aumento global nos transtornos de ansiedade, problema que tem afetado a qualidade de vida e se tornado um problema de saúde pública. O abuso dos psicofármacos, a falta de adesão ao tratamento devido aos efeitos colaterais causados por eles e a grande procura por fitoterápicos, aumenta a relevância do tema. O presente trabalho teve por objetivo, realizar o levantamento bibliográfico a partir de estudos disponibilizados na literatura para avaliar o uso dos fitoterápicos a base da valeriana e camomila no transtorno da ansiedade. A *Valeriana officinalis* L., é conhecida por sua ação ansiolítica, e tem seu uso descrito em monografias oficiais, como a Agência Europeia de Medicamentos e a monografia americana, assim como, também é descrita no Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. A *Matricaria chamomilla* L. é conhecida por várias ações terapêuticas, sendo uma delas, o efeito calmante. Apesar de poucos estudos relacionados a essa ação ser encontrada na literatura, a monografia oficial brasileira da camomila, traz o seu uso como calmante a partir da infusão. As pesquisas foram realizadas utilizando a base de dados dos periódicos Capes, encontradas no SciElo, Google Acadêmico, LILACS, Scopus, Monografias oficiais das plantas, Memento Fitoterápico e Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira e o bulário eletrônico da Anvisa. As bases de dados, assim como, as monografias, o Memento e o Formulários, foram analisados com intuito de avaliar as indicações e contraindicações das plantas. As interações medicamentosas, as doses e os resultados dos vários estudos que abordam as espécies vegetais, também podem ser encontrados nas bases de dados e nos documentos oficiais das plantas. O bulário eletrônico da ANVISA foi avaliado com intuito de avaliar os fitoterápicos existentes a base da valeriana e camomila. Os vários estudos encontrados das espécies vegetais, apresentaram resultados relevantes, onde as plantas medicinais escolhidas possuem ação ansiolítica, sedativa e calmante. Contudo mais pesquisas voltadas ao seu uso nos transtornos da ansiedade poderão proporcionar grandes benefícios à população.

Palavras-chave: Ansiedade; Valeriana; Camomila.

ABSTRACT

With the beginning of the SARS-COV2 pandemic, there was a global increase in anxiety disorders, a problem that has affected the quality of life and become a public health issue. The abuse of psychotropic drugs, the lack of adherence to treatment due to the side effects caused by them, and the great demand for herbal medicines, increases the relevance of the subject. The objective of the present work was to carry out a bibliographic survey from studies available in the literature to evaluate the use of herbal medicines based on valerian and chamomile in anxiety disorders. *Valeriana officinalis* L. is known for its anxiolytic action, and its use is described in official monographs, such as the EMA and the American monograph, as well as in the Memento Phytoterapic of the Brazilian Pharmacopeia. *Matricaria chamomilla* L. is known for its various therapeutic actions, one of which is its calming effect. Although few studies related to this action are found in the literature, the official Brazilian monograph of chamomile, brings its use as a calming agent from the infusion. The research was conducted using the Capes periodicals database, found in SciELO, Google Scholar, LILACS, Scopus, official plant monographs, Memento Phytoterapic and Phytoterapic Form of Pharmacopeia Brasileira, and the Anvisa electronic bularium. The databases, as well as the monographs, Memento and Formulary were analyzed in order to evaluate the indications and contraindications of the plants. Drug interactions, doses, and the results of various studies on plant species can also be found in the databases and in the official plant documents. The ANVISA electronic bularium was evaluated in order to assess the existing herbal medicines based on valerian and chamomile. The various studies found on the plant species showed relevant results, where the medicinal plants chosen have anxiolytic, sedative, and calming actions. However, further research on their use in anxiety disorders may provide great benefits to the population.

Key words: Anxiety, Valerian, Chamomile

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo
TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada
SNC – Sistema Nervoso Central
PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas
SUS – Sistema Único de Saúde
OMS – Organização Mundial da Saúde
EMA - European Medicine Agency
WHO - World Health Organization
GABA - Ácido gama-aminobutírico
TAS – Transtorno de Ansiedade Social
Cl⁻ - Íons Cloreto
VO – Via Oral
HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products
ISRSs - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
IRSN - Inibidor da Recaptação da Serotonina-Norepinefrina
GLU- Glutamato
HAM-A – Escala de Ansiedade de Hamilton
IQSP - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
PIC's - Práticas Integrativas e Complementares

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Possíveis interações entre alguns fármacos e produtos à base da valeriana (Valeriana officinalis L.)	29
Quadro 2 - Dosagens e posologias de acordo com a EMA, 2016	31
Quadro 3 - Exemplos de preparações a base de valeriana, usadas como sedativo leve	32
Quadro 4 - Compilado das principais informações da Matricaria recutita L.	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Atendimento nos últimos 12 meses, de acordo com o tipo de transtorno de ansiedade	14
Figura 2 A – <i>Valeriana officinalis</i> L. (A) Flores	24
Figura 2 B – <i>Valeriana officinalis</i> L. (B) Flores	24
Figura 2 C – <i>Valeriana officinalis</i> L. (C) Planta inteira	24
Figura 2 D – <i>Valeriana officinalis</i> L. (D) Raízes	24
Figura 3 – Mecanismos de ação do GABA e benzodiazepínicos e proposta de mecanismo para valeriana no receptor GABA _A	27
Figura 4 A - <i>Matricaria recutita</i> L. (A) Planta inteira	35
Figura 4 B - <i>Matricaria recutita</i> L. (B) Flor	35
Figura 4 C – <i>Matricaria recutita</i> L. (C) Flor	35
Figura 4D – <i>Matricaria recutita</i> L. (D) Campo de Camomila	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO.....	18
2.1	Objetivo geral	18
2.2	Objetivos específicos	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
4	REVISÃO LITERÁRIA.....	19
4.1	Tratamento da ansiedade	19
4.2	Plantas medicinais e fitoterápicos	21
4.3	Plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento da ansiedade	22
4.4	<i>Valeriana officinalis</i> L. (valeriana)	23
4.5	<i>Matricaria chamomilla</i> L. (camomila)	35
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÃO.....	46
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade se faz presente na humanidade de forma frequente há bastante tempo, e de acordo com o último levantamento do projeto *Global Burden of Disease*, ou Carga Global das Doenças (2017), é observado o impacto elevado que os transtornos mentais vêm causando na sociedade (MANGOLINI, et al. 2019). Os transtornos de ansiedade se destacam por ser um grupo de condições bastante frequente, que se caracteriza por ter início precoce e costuma ser persistente ao longo da vida (MANGOLINI, et al. 2019). Costa et al. (2019), relataram, a partir do estudo de Oreskovic de 2016, que há mais de 450 milhões de pessoas que vem sofrendo com algum tipo de transtorno de saúde mental. Diversas são as classificações dadas para o transtorno de ansiedade, dentre essas classificações, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, classifica alguns desses transtornos em: transtorno de pânico, agorafobia, fobia social e transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), também podendo ser considerados transtorno de ansiedade, dentre outras classificações do transtorno de ansiedade que também são abordadas no manual (ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA, 2002; COSTA, et al., 2019; MAMGOLINI et al., 2019).

O TOC, pode ser caracterizado por pensamentos obsessivos que para eliminá-los, é necessário cumprir alguns rituais. Esses rituais quando não são feitos, deixam a pessoa ansiosa e desconfortável. A agorafobia é quando o indivíduo possui medo ou ansiedade desproporcional frente a algumas situações, como sair sozinho de casa, ficar em lugares fechados e espaços abertos, ou em uma multidão. Enquanto no TEPT, a pessoa começa a ter picos de ansiedade que são recorrentes após eventos traumáticos e começam a revivê-los. O transtorno de pânico se caracteriza por ataques de pânico e crises de ansiedade intensa, que são recorrentes e inesperadas, onde se tem a mudança de comportamento do indivíduo, e ele passa a evitar situações para que ataques de pânico não ocorra. Já a fobia social ou transtorno de ansiedade social, é quando a pessoa tem medo ou ansiedade acentuados diante de interação social ou quando ela se encontra exposta, avaliado ou examinado por outras pessoas. No TAG, o indivíduo passa a ter ansiedade e preocupação que são excessivas na

maioria dos dias, por seis meses no mínimo, diante a várias atividades e eventos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; MANGOLINI et al., 2019).

Grazziano e Bianchi (2004), citado por Guimarães et al. Em 2015, afirmam que a ansiedade é necessária e adaptativa ao ser humano, para que ele, possa e consiga enfrentar as situações do cotidiano. Porém, cada indivíduo responde de uma maneira frente às situações e a ansiedade, com intensidade e duração diferente. A ansiedade é caracterizada por algumas manifestações físicas, sendo elas a sudorese, tensão muscular, sinais de alerta, inquietação, taquicardia e apreensão. Manifestações essas que são desencadeadas por vias GABAérgicas, seretoninérgicas, dopaminérgicas e outras (GUIMARÃES et al., 2015). Guimarães et al. 2015, cita também, que de acordo com Assumpção (2009), a ansiedade está relacionada à função adaptativa, como a sobrevivência, em situações de ataque e defesa, por exemplo. Segundo a DSM-5, os transtornos de ansiedade possuem características que são excessivas de medo e ansiedade, compartilham também características de perturbações comportamentais relacionados. Sendo que o medo é a resposta emocional a uma ameaça real ou percebida que está prestes a acontecer, por outro lado, ansiedade é considerada a antecipação de uma ameaça que pode vir a acontecer. Esses transtornos de ansiedade são diferentes do medo e da ansiedade considerada adaptativa, porque são excessivos e persistem por longos períodos, seis meses ou mais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

De acordo com o IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation), citado por Mangolini et al. (2019), esses quadros de ansiedade na população geral têm contribuído com uma considerável parcela da morbidade na comunidade, levando a ser a segunda principal causa que gera incapacitação na população entre os quadros mentais (MANGOLINI et al., 2019). Tem-se uma ideia de que a ansiedade faz parte dos tempos atuais e que essa prevalência dos transtornos de ansiedade vem aumentando e está relacionado a algumas mudanças que têm ocorrido ao longo dos anos no âmbito social, da economia e da política, como também questões ambientais (BANDELOW e MICHAELIS, 2022). Para se ter uma maior dimensão do problema no Brasil, existem alguns estudos epidemiológicos que informam a situação nacional em que a ansiedade se encontra, apesar dos conhecimentos sobre o assunto ainda estarem bastante restritos. A Figura 1 mostra a proporção de cidadãos, na região metropolitana de São Paulo, que tiveram cuidados de saúde para os diversos transtornos de ansiedade em 2018 (MANGOLINI et al., 2019). A partir do gráfico pode

ser observado uma quantidade significativa de pessoas que estão sofrendo com os transtornos de ansiedade atualmente.

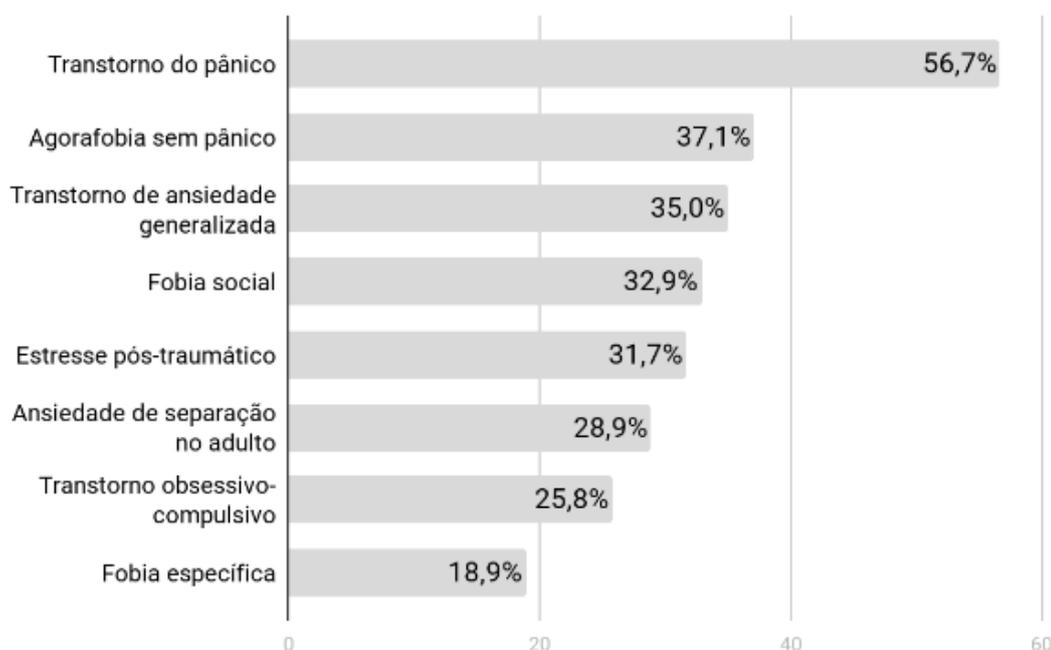


Figura 1. Atendimento nos últimos 12 meses, de acordo com o tipo de transtorno de ansiedade. Fonte: MANGOLINI et al., 2019.

Os autores Sampaio et al. (2020), baseado em outros estudos, definiram que a ansiedade é um estado emocional onde se cria uma expectativa frente a possibilidade de alguma coisa ruim acontecer (ALVES, 2012), e quando os níveis da ansiedade são excessivos ou persistem por um período longo, é considerada transtorno (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; COSTA et al., 2019). Pode também ser classificada em dois grandes grupos: ansiedade constante e permanente, e a ansiedade em que aparece crises abruptas, onde essas crises podem ser mais ou menos intensas (DALGALARRONDO, 2008). São diversos os fatores que podem desencadear a ansiedade, desde características de personalidade, desequilíbrios químicos cerebrais, como vulnerabilidade genética, além de eventos traumáticos (MANGOLINI et al, 2019).

A chegada da pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, trouxe não apenas o risco de adquirir a doença, e morte relacionada à infecção, mas também importantes efeitos psicológicos (LOPES et al., 2019; CAO et al., 2020;). O isolamento social que foi imposto por ela, fez com que a incidência ou o agravamento desses quadros mentais aumentassem (BARROS et al., 2020). As pesquisas também apontaram que as pessoas que possuíam transtornos mentais tenderam a manifestar

estresse em níveis mais elevados e maior sofrimento psicológico durante a quarentena, quando comparados às pessoas que não possuíam esses transtornos. Isso ocorreu devido ao fato delas já possuírem uma vulnerabilidade psíquica e também desencadeado por outros fatores (IASEVOLI et al., 2020). O sofrimento psíquico, as alterações do sono, e os transtornos mentais, como a ansiedade, exercem efeitos negativos tanto no cotidiano, como na qualidade de vida e saúde das pessoas (WHITEFORD et al. 2010; BARROS et al. 2019; GALINDO-VAZQUEZ et al. 2020).

De acordo com Fernandes et al. (2018), a Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou que o Brasil chegou a ser o país que estava em primeiro lugar no mundo com casos de ansiedade, chegando a 9,3% da população (FERNANDES et al., 2018). Sousa et al., (2016) relataram que um estudo epidemiológico que foi conduzido em cidades brasileiras, verificou a prevalência (17,6%) dos transtornos ansiosos em relação aos outros transtornos mentais (RAVINDRAN e STEIN, 2010; SOUSA et al., 2016), condição essa que necessita de um correto diagnóstico e acompanhamento especializado. A partir do começo da pandemia, a ansiedade aumentou na população, e segundo a OMS, em um resumo científico, durante o primeiro ano da pandemia, houve um aumento em 25% da prevalência de ansiedade e depressão no mundo (WHO, 2022).

Para esses transtornos de ansiedade, há classes de medicamentos que podem ser utilizados no tratamento, destacando-se os antidepressivos e os benzodiazepínicos. Em relação aos benzodiazepínicos, sua eficácia para tratamento com curta duração é bem documentada, porém quando o uso é de longa duração, o uso desses medicamentos é contraindicado, devido aos riscos de alguns efeitos adversos e da dependência (CASTRO et al., 2013; SOUSA et al., 2016).

Ultimamente, os antidepressivos, foram estabelecidos como tratamento de primeira linha e usados nos diferentes transtornos de ansiedade, devido ao fato de melhor serem tolerados e por não causarem dependência, como o que acontece com o uso dos benzodiazepínicos (RAVINDRAN e STEIN, 2010; SOUSA et al., 2016). Porém, os antidepressivos apresentam uma difícil adesão ao uso, e isso se deve a aproximadamente metade dos pacientes que fazem o uso dessa classe medicamentosa, interromper o tratamento nos primeiros seis meses (SANSONE e SANSONE, 2012; BURTON et al., 2012). Como afirmação ao que foi citado, em uma pesquisa que foi conduzida nos EUA, foi revelado que 57% dos pacientes com o

diagnóstico de transtorno de ansiedade não aderiram à terapia antidepressiva (STEIN et al., 2006). Como dito anteriormente, para o tratamento de ansiedade existe uma gama de fármacos, que são de diferentes classes terapêuticas e apresentam eficácia, porém, essas substâncias muitas vezes, apresentam reações que são indesejáveis ao paciente como, por exemplo, a síndrome de abstinência e a dependência, favorecendo a alta incidência que existe de não adesão ao tratamento com medicamentos (SILVA et al., 2021; NOBREGA et al., 2022).

A fim de evidenciar essa situação, Faustino et al. (2010) revelaram através de outros estudos que os benzodiazepínicos como clonazepam e diazepam provocavam além de sedação, amnésia, e podiam causar abuso, como também dependência, síndrome de abstinência e interações com outros agentes depressores do sistema nervoso central (SNC). A buspirona, ansiolítico não benzodiazepínico, por exemplo, pode se provar ineficaz em certas situações, tendo uma possível demora para o início da sua ação, o que acaba por gerar uma baixa satisfação em alguns pacientes (FAUSTINO et al., 2010). Já em relação aos antidepressivos que são utilizados para o transtorno de ansiedade generalizada, como imipramina, paroxetina e venlafaxina, a não-adesão ao tratamento tem uma alta ocorrência, além de estarem relacionados ao fato de poderem causar disfunção sexual (FAUSTINO et al., 2010).

Os antipsicóticos, grupo que também é utilizado em alguns pacientes que possuem ansiedade generalizada, estão relacionados ao desenvolvimento de parkinsonismo e hiperprolactinemia, podendo apresentar riscos a longo prazo, como a discinesia tardia e também síndromes metabólicas (FAUSTINO et al., 2010). Esses são os diversos fatores que podem estar relacionados ao desencadeamento da falta de adesão ao tratamento por parte dos pacientes, pois são condições incômodas, podendo até causar outros problemas mais sérios (SILVA e SILVA, 2021).

Devido ao aumento do uso indiscriminado de psicofármacos (SOUZA, 2019), inclusive durante a pandemia (LOPES et al., 2022) e a fim de melhorar a adesão ao tratamento de ansiedade, novos recursos estão sendo usados e pesquisados atualmente, como por exemplo, o uso das plantas medicinais (NOBREGA et al., 2022). O uso da natureza para o tratamento de doenças é antigo, e durante muito tempo, produtos tanto minerais, como de plantas e de animais foram de uso e conhecimento fundamental para a área da saúde. O uso das plantas medicinais tem várias finalidades, e podem ser usadas nas formas frescas ou secas para o preparo de infusões (chás) e/ou decocções, na forma de insumo farmacêutico ativo vegetal

(extratos, tinturas e outros) para a elaboração de fitoterápicos, como também na fonte de novos fármacos e protótipos de fármacos (BRASIL, 2012).

Pessolato et al., 2021, trouxe em estudos recentes, a comprovação de que a população teve uma maior preferência pelo uso de fitoterápicos no tratamento da ansiedade durante a pandemia causada pelo SARS-COV-2. A maior procura por métodos alternativos, como a fitoterapia, para tratar os sintomas causados pela ansiedade, pode se dar ao fato da mesma ser encontrada de forma fácil, e muitas das vezes poder ser comercializada e adquirida sem precisar de prescrição (PESSOLATO et al., 2021).

Santos et al. (2011), abordou alguns fatores que colaboraram para o crescimento do uso dos fitoterápicos no Brasil, como o baixo custo e o fácil acesso à população, como também por ser considerada “menos agressiva” (FAUSTINO et al., 2010; SANTOS et al., 2011; PESSOLATO et al., 2021) quando comparado a outros medicamentos. Além da possibilidade da descoberta de novas plantas medicinais e de novos tratamentos por meio do aumento dos estudos científicos voltados para essa área (FAUSTINO et al., 2010; PESSOLATO et al., 2021). O uso da fitoterapia faz parte da cultura popular, podendo ser complementar a um tratamento já estabelecido (BRUNING et al., 2012).

O grande avanço dos estudos sobre plantas medicinais como possível tratamento, torna possível que o uso da fitoterapia seja realizado com segurança e efetividade (SANTANA e SILVA, 2015). Devido a esse grande destaque das plantas no cenário nacional, duas políticas foram criadas e publicadas em 2006 para as plantas medicinais e fitoterápicos, são elas: a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC) presente no Sistema Único de Saúde (SUS). Essas duas políticas buscam possibilitar mais opções terapêuticas farmacológicas, o acesso às plantas medicinais e aos fitoterápicos pelos pacientes de forma mais segura e eficaz para, por exemplo, tratar a ansiedade (SANTANA e SILVA; 2015).

Os conhecimentos sobre as plantas medicinais e os seus usos como matérias-primas para a elaboração de diversos medicamentos, vêm acompanhando a humanidade ao longo dos anos. Mas só recentemente, vem ocorrendo um retorno a essa utilização por grande parte da população, que tem ganhado espaço no mercado que havia sido dominado por produtos industrializados (CARNEIRO et al., 2014; BORTOLUZZI et al., 2019).

2 OBJETIVO

2.1 – Objetivo geral

Avaliar a atividade ansiolítica da *Valeriana officinalis* L. e *Matricaria chamomilla* L., popularmente conhecidas como valeriana e camomila, respectivamente, no auxílio ao tratamento de pessoas com ansiedade no decorrer dos anos, especialmente durante a pandemia do COVID-19.

2.2 – Objetivos específicos

2.2.1 - Proporcionar um maior conhecimento sobre as plantas medicinais abordadas quando usadas nos transtornos de ansiedade;

2.2.2 - Descrever os mecanismos de ação propostos tanto para valeriana quanto para camomila, na ansiedade;

2.2.3 - Proporcionar uma maior clareza quanto ao uso das duas espécies na ansiedade, os benefícios que o uso delas pode trazer às pessoas que fazem tratamento para a ansiedade.

2.2.4 – Descrever as interações medicamentosas das plantas medicinais abordadas com outros medicamentos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foi realizada a Revisão Literária, onde foram pesquisados dados sobre as espécies vegetais *Valeriana officinalis* L. e *Matricaria chamomilla* L. como alternativas e auxílio no tratamento da ansiedade.

Uma revisão literária sobre o tema foi realizada por meio de pesquisas na Biblioteca Digital da Universidade Federal de Ouro Preto, no periódicos Capes, Google Acadêmico, SciElo, LILACS, Scopus e nas Monografias das plantas abordadas. Também foram realizadas pesquisas no Memento Fitoterápico e no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, e no bulário eletrônico oficial da ANVISA, onde foram coletadas informações importantes sobre os fitoterápicos mais usados para o tratamento da ansiedade, com objetivo de avaliar os mecanismos de ação da camomila e da valeriana e compará-las aos dos medicamentos mais comumente utilizados para os transtornos de ansiedade.

Os descritores selecionados para uma melhor busca nas fontes estão de acordo com o DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde e Medical Subject Headings). Os descritores apresentados estão em português, inglês e espanhol respectivamente: Ansiedade (Anxiety e Ansiedad), Valeriana (Valerian e Valeriana), Matricaria (Matricaria e Matricaria), Revisão Sistemática (Systematic Review e Revisión Sistemática), Farmacologia (Pharmacology e Farmacología) e Medicamento Fitoterápico (Phytotherapeutic Drugs e Medicamento Fitoterápico).

4 REVISÃO LITERÁRIA

4.1 Tratamento da ansiedade

Dentre os tratamentos atuais usados para a ansiedade, tem-se a psicoterapia, tratamento medicamentoso que é representado pelos ansiolíticos e antidepressivos e a atividade física (SECCHI e VIRTUOSO, 2012; VIDAL e TOLEDO, 2015). Entre as classes de medicamentos utilizadas para o tratamento da ansiedade, tem os benzodiazepínicos, como exemplo, clonazepam, lorazepam, diazepam, flurazepam, alprazolam, entre outros. Porém, sabe-se que o uso prolongado destes medicamentos psicotrópicos produz alguns efeitos adversos que leva os usuários a procurar por

outros tratamentos, por exemplo, tratamentos alternativos, entre eles os fitoterápicos. Esses efeitos adversos causados pelo uso prolongado de benzodiazepínicos são: a sedação diurna e a má qualidade do sono, como também a dependência. (FERNÁNDEZ et al., 2010). Alguns antidepressivos também são recomendados para certas formas de ansiedade, como por exemplo, a sertralina, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, entre outros (BRATS, 2018) e a buspirona (KATZUNG et al., 2017), que também causam uma série de efeitos colaterais (LOPES e SANTOS, 2018).

A buspirona por não interagir de modo direto com sistemas GABAérgicos, se difere dos benzodiazepínicos por não apresentar propriedades miorrelaxantes ou convulsivante, e é capaz de aliviar a ansiedade sem acarretar sedação, e efeitos eufóricos ou hipnóticos pronunciados. Com isso, os efeitos ansiolíticos exercidos se dão por atuar nos receptores 5-HT_{1A} cerebrais, como agonista parcial, contudo também possui afinidade por outros receptores, os dopamínicos D₂ cerebrais (KATZUNG e TREVOR, 2017).

Em relação à sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram, por exemplo, são antidepressivos também usados em transtornos de ansiedade. Esses antidepressivos são inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), portanto agem em outra via do SNC. Ao inibir a recaptação do neurotransmissor serotonina, fazem com que ocorra a serotonina fique mais disponível na fenda sináptica. A venlafaxina é um inibidor da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSN), aumentando as concentrações de serotonina e norepinefrina na fenda sináptica (KATZUNG et al., 2017)

Os medicamentos ISRSs e IRSNs foram aprovados para todos os tipos de transtornos de ansiedade maior (TAG, TAS, TEPT, TOC) e transtorno de pânico. Os benzodiazepínicos quando comparados aos antidepressivos, produzem um alívio do pânico e da ansiedade generalizada muito mais rápido. Contudo, os antidepressivos no tratamento a longo prazo, parecem ser tão efetivos ou, talvez, até mais efetivos em relação aos benzodiazepínicos. Os antidepressivos diferentemente dos benzodiazepínicos, que estão associados ao risco de causarem dependência e tolerância, não estão associados a esse risco (KATZUNG et al., 2017). Porém sabe-se que os efeitos terapêuticos relacionados aos antidepressivos demoram de 2 a 4 semanas para se estabelecer, o que pode gerar impaciência em quem está fazendo o uso, ajudando na falta de adesão ao tratamento, e conseqüente abandono (SOUZA, et al., 2014).

4.2 Plantas medicinais e fitoterápicos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define planta medicinal como sendo “todo e qualquer vegetal que possui em sua composição, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos” (GENEVA, 1998; VEIGA et al., 2005, p. 520), usadas para o preparo de chás medicinais e como matéria-prima para elaboração de fitoterápicos. Segundo a RDC Nº 26 de 2014 da ANVISA, as plantas medicinais são espécies que podem ser cultivadas ou não, e são usadas para fins terapêuticos (ANVISA, 2014).

Os medicamentos fitoterápicos são obtidos exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, com várias finalidades: profilática, curativa e paliativa, os fitoterápicos podem ser simples ou compostos. É considerado simples, quando é proveniente de apenas uma espécie ou composto quando proveniente de mais de uma espécie, tendo segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas. O produto fitoterápico de uso tradicional, é aquele que tem o uso bem estabelecido pela humanidade ao longo do tempo e da história, sem evidências conhecidas e sem o risco informado à população (ANVISA, 2014). Todos os fitoterápicos no Brasil são regulamentados da mesma forma que os medicamentos convencionais e, são submetidos aos mesmos testes de segurança, eficácia, qualidade e de toxicidade que são solicitados pela ANVISA, assim como para todos os outros medicamentos (SECCHI e VIRTUOSO, 2012).

A indústria quando usa plantas medicinais com interesse na produção de medicamentos, tem como resultado os fitoterápicos. Eles também podem ser obtidos através da manipulação, em farmácias especializadas para este fim, que tem seu funcionamento autorizado pela vigilância sanitária (ANVISA, 2020). É necessário conhecer a coleta e a forma de preparo sobre determinada planta, para que a mesma seja usada como matéria-prima para a elaboração de fitoterápicos (ANVISA, 2020). As plantas quando exploradas, passam por estudos para se ter o conhecimento sobre princípios ativos e os seus mecanismos, para posterior industrialização (UFJF, 2010). Para o registro dos fitoterápicos, é preciso que a indústria comprove a segurança e eficácia do produto. Essa comprovação é realizada através de estudos pré-clínicos e clínicos, já os produtos tradicionais fitoterápicos, para o registro, devem ter a comprovação de que o uso é seguro e efetivo por um período mínimo de 30 anos ou mais (ANVISA, 2014).

Com base nas definições do que são plantas medicinais e fitoterápicos, a importância dos produtos naturais, incluindo os derivados de plantas, é reconhecida no desenvolvimento de modernos fármacos ou medicamentos terapêuticos (CALIXTO, 1997), pois ainda hoje grande parte dos medicamentos que estão disponíveis no mercado são inspirados ou derivados de fontes naturais (TRIVELLA et al., 2022). Newman e Cragg (2020), afirmaram que, embora tenha ocorrido uma diminuição nos grupos que trabalham com produtos derivados de fontes naturais nas indústrias farmacêuticas, a influência desses produtos naturais em relação às aprovações de medicamentos que foram baseados nesses produtos, não diminuiu ao longo dos últimos 5 anos da pesquisa. Contudo, é importante que ações para o cuidado no uso de plantas medicinais e fitoterápicos sejam estabelecidas e divulgadas para a população, pois esta, pode entender que esses medicamentos, por derivarem de fontes naturais, não são capazes de causar danos à saúde. Assim, podem fazer uso de forma exagerada e indiscriminada de chás e de fitoterápicos. O fato de plantas medicinais, drogas vegetais e alguns fitoterápicos serem de menor custo e de mais fácil acesso à população, como também pelo conhecido uso popular que vem sendo passado de geração em geração, implica em uma maior atenção que deve ser dada ao aumento do uso destes produtos. A grande divulgação comercial dos fitoterápicos e a procura da população por fazer uso de produtos naturais, somado a todos os outros fatos, podem corroborar para o uso indiscriminado desses produtos, o que pode também levar a sérios problemas de saúde (SILVEIRA et al., 2008; MEDEIROS et al., 2018).

A utilização de plantas com fins medicinais é antiga. Mesmo com a evolução da medicina alopática, o uso dos medicamentos convencionais enfrenta alguns obstáculos pelas populações carentes, pois elas possuem maior dificuldade no acesso aos centros de atendimento hospitalares e na obtenção tanto de exames como de medicamentos. São estes os motivos que associados a tradição da utilização das plantas medicinais e a sua fácil obtenção, vêm contribuindo com o uso delas pelas populações dos países que estão em desenvolvimento (VEIGA JUNIOR et al., 2005).

4.3 Plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento da ansiedade

Os distúrbios da ansiedade, como citado acima, vêm aumentando muito no mundo e sendo mais frequente na sociedade após a pandemia causada pelo vírus

SARS-COV-2 (LOPES et al., 2022). Devido aos diversos efeitos colaterais causados pelos psicofármacos e a consequente falta de adesão ao tratamento, as plantas medicinais e os fitoterápicos se apresentam como uma potencial alternativa para o tratamento da ansiedade pois quando usados de forma adequada, estão vinculados a menores efeitos colaterais, o que pode favorecer a adesão ao tratamento (NOBREGA et al., 2022). O trabalho realizado por Almeida (2017), traz que terapias complementares e o uso de produtos naturais para tratamento da ansiedade vem apresentando um aumento significativo. Com isso, companhias farmacêuticas vêm conduzindo estudos com o objetivo de encontrar algumas alternativas medicinais que tenham efeitos ansiolíticos, sendo o uso de plantas medicinais como exemplo dessas alternativas (SOUSA et al., 2008).

Para se obter o conhecimento se uma planta medicinal poderá ser eficaz no tratamento de doenças como a ansiedade, uma série de estudos são realizados. A seleção das espécies vegetais para estudos farmacológicos pode ser efetuada de diversas formas, podendo ser baseada no seu uso por sociedades tradicionais, na seleção ao acaso, até mesmo pela combinação de vários critérios, como também no conteúdo químico e na toxicidade da planta. Um das estratégias que são mais comuns, é a etnofarmacologia, que é o estudo da medicina tanto tradicional como popular em diferentes culturas (BRASIL, 2012).

Atualmente existem muitas plantas medicinais que têm seu potencial terapêutico estudado em modelos animais e os seus mecanismos de ação investigados por meio de ensaios neuroquímicos. Estes estudos têm proporcionado informações que serão úteis no desenvolvimento de novas farmacoterapias com plantas medicinais para o tratamento da ansiedade (SOUSA et al., 2008).

4.4 *Valeriana officinalis* L. (valeriana)

A *Valeriana Officinalis* L., ou valeriana, como é mais conhecida, pertence à família Valerianaceae, a parte/órgão utilizado da droga vegetal são as raízes secas a temperatura abaixo de 40°C, sendo que somente a raiz europeia é usada como droga oficial (VIDAL e TOLEDO, 2014).

A valeriana faz parte do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 2ª edição, onde podem ser encontrados variadas formas de preparação usando a planta medicinal, em diferentes dosagens de acordo com a EMA (European Medicine Agency) e com a WHO (World Health Organization) (Formulário de Fitoterápicos,

2021). Também faz parte da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, onde encontra-se a monografia da espécie (SILVA, et al. 2020). As figuras abaixo (2A, 2B, 2C e 2D) mostram tanto a planta inteira, como também as flores e as raízes (parte usada terapeuticamente):

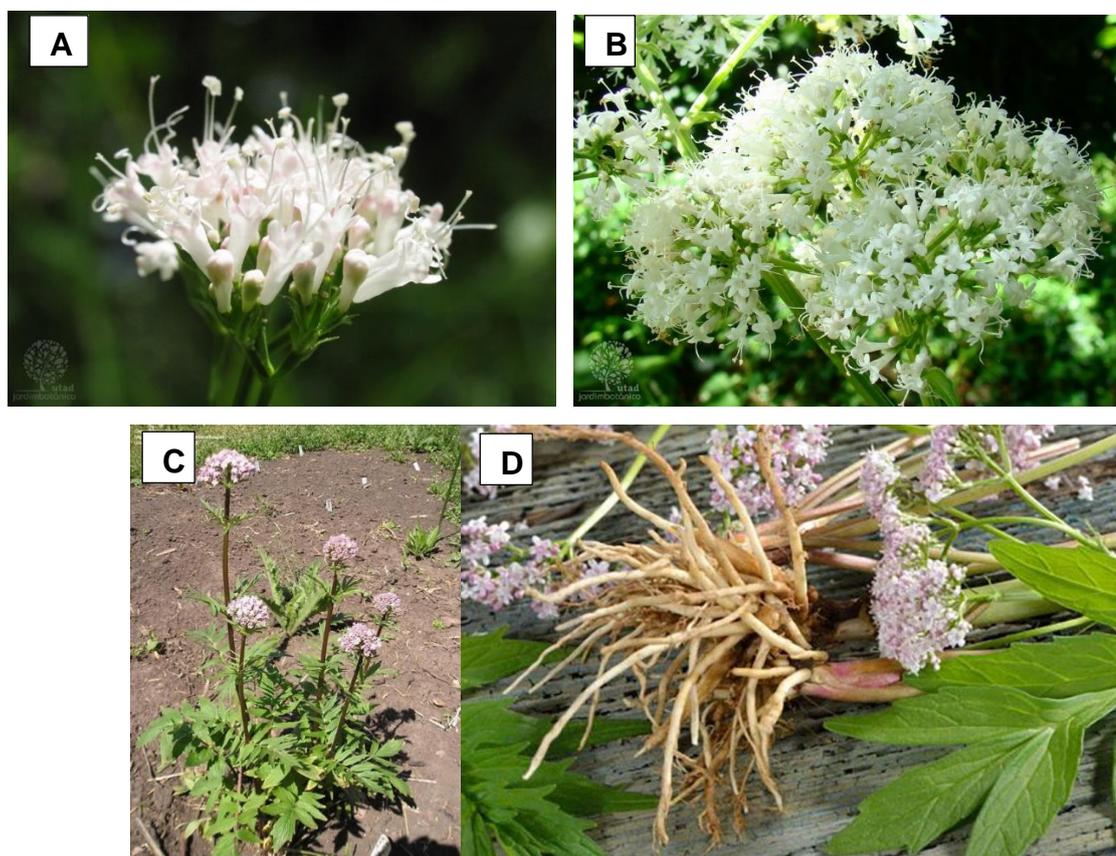


Figura 2: *Valeriana officinalis* L. A e B) Flores, C) Planta inteira, D) Raízes

Fontes: **2(A)** https://jb.utad.pt/especie/Valeriana_officialis#imagem-9794;

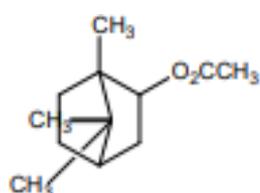
2(B) https://jb.utad.pt/especie/Valeriana_officialis#imagem-7171;

2(C) <https://hortodidatico.ufsc.br/valeriana/>;

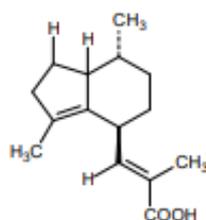
2(D) <http://www.flanat.com/index.php/botanicals/nootropics/valerian-valeriana-officialis>

É uma planta nativa da Europa e da Ásia, já sendo cultivada em todo o mundo (CASTELLANOS, 2007). Os constituintes químicos relacionados com os efeitos terapêuticos das suas raízes são: a) o óleo essencial (mono e sesquiterpenos), em concentrações de 0,2 a 2,8%, que abrange monoterpenos (acetato de bornila e isovalerato de bornila como principais monoterpenóides) e sesquiterpenos (ácido valerênico e ácido acetoxivalerênico); b) ácidos carboxílicos; c) iridoides: valpotriatos, entre os principais valpotriatos, o valtrato e o isoaltrato são os que estão em maior concentração (WHO, 1999; GONÇALVES e MARTINS, 2005; VIDAL e TOLEDO,

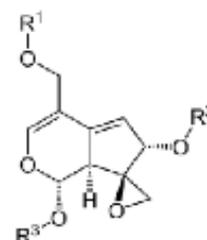
2015). Também são encontrados na valeriana, aminoácidos como: ácido gama-aminobutírico (GABA), arginina, glutamina e tirosina, lignanas, alcaloides (SOLDATELLI et al., 2010). Há também a presença na valeriana de flavonoides como linarina, hesperidina, 6-metil-apigenina, luteolina, quercetina, dentre outros (SILVA, 2001; BOS et al., 2002; WASOWSKI et al., 2002; MARDER et al., 2003; FERNÁNDEZ et al., 2004; RUSSOWSKI, 2007). As estruturas dos constituintes químicos das raízes da valeriana estão representadas abaixo (SILVA, 2009; BORRAS et al., 2011; VIDAL e TOLEDO, 2014):



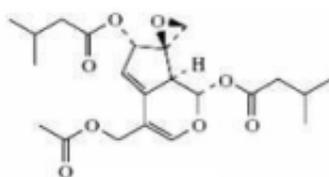
Acetato de bornila



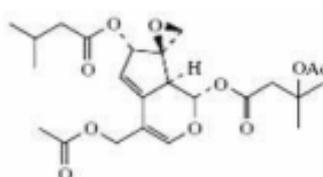
Ácido Valerênico



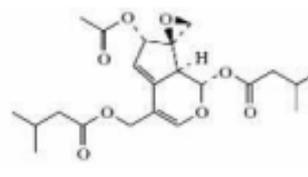
Valpotriatos



Valtrato



Acevaltrato



Isovaltrato

Silva et al., (2020) citam que a valeriana apresenta substâncias bioativas que agem de forma sinérgica em benefício da ação farmacológica, proporcionando efeito ansiolítico e hipnótico. Assim, por possuir propriedades ansiolítica, sedativa e hipnótica, é utilizada em quadros de insônia. Com isso, a valeriana é bastante eficaz no tratamento de alguns transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e o transtorno de ansiedade social (TAS), devido ao seu mecanismo de ação, age em leves desequilíbrios do SNC (SILVA et al., 2020).

A valeriana age no SNC aumentando a concentração de GABA nas fendas sinápticas (BOORHEM e LAGE, 2009; SILVA et al., 2020). Em Borrás et al., (2021) foi proposto o mecanismo de ação da valeriana. Este trabalho aborda as atividades farmacológicas específicas para os diferentes compostos da planta, incluindo a presença de interações sinérgicas dos diferentes valpotriatos (PATOCKA e JAKL, 2010), com a modulação alostérica do receptor GABA_A, pelo ácido valerênico

(FELGENTREFF et al., 2010; BORRÁS et al., 2021) que é um dos principais componentes da *Valeriana officinalis* L. e exibe efeito ansiolítico por meio dessa modulação (YUAN et al., 2004).

Nos experimentos que foram realizados com extratos da valeriana em animais houve aumento da concentração de GABA na fenda sináptica, ocasionado pela inibição da sua recaptação e pelo aumento da sua secreção, indicando ser esse um dos efeitos que causam a sedação, visto que o GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, reduzindo sua resposta (SANTOS et al., 1994; SANTOS et al., 1994).

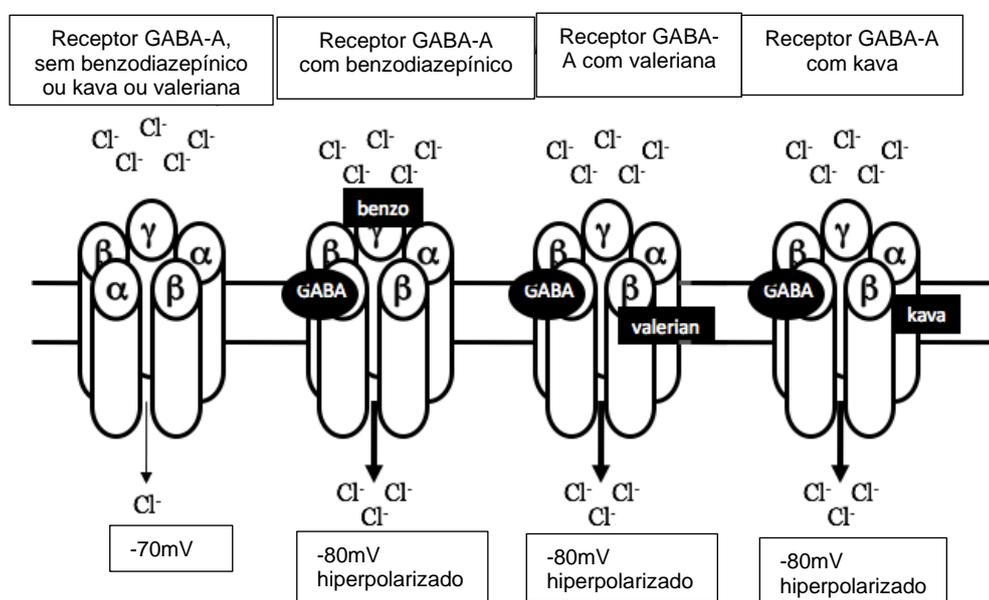
Um outro mecanismo de ação da valeriana que pode contribuir para atividade, é a presença de altos níveis de glutamina no extrato da planta, a glutamina por sua vez tem a capacidade de passar pela barreira hematoencefálica, sendo então captada pelo terminal nervoso e, posteriormente, convertida em GABA (SANTOS et al., 1994. SANTOS et al., 1994).

O mecanismo de ação proposto para a valeriana se assemelha muito ao mecanismo de ação dos medicamentos benzodiazepínicos, usados também para tratar a ansiedade. Os benzodiazepínicos são agentes que agem como hipnóticos e sedativos, sendo muito utilizados (KATZUNG et al., 2017), por exemplo, clonazepam e midazolam, dificultam a excitação e a transmissão de sinais entre os neurônios que contêm o receptor GABA_A. Isso acontece porque ao administrar esses medicamentos ocorre o aumento da entrada de íons cloreto (Cl⁻) na célula, levando conseqüentemente a hiperpolarização do neurônio. A hiperpolarização por sua vez, vai diminuir a ativação neuronal do sistema nervoso central em diversas vias, das quais estão relacionadas tanto com a ansiedade, como com a tensão. Porém, atualmente sabe-se que esses medicamentos possuem um efeito mais intenso e complexo, gerando muitas vezes sérios efeitos adversos (CHAPACAIS et al., 2020).

Para melhor elucidação da proposta de mecanismo de ação da valeriana pode-se dizer que ela atua de maneira semelhante aos benzodiazepínicos no receptor GABA. Os benzodiazepínicos ao interagirem com o receptor GABA_A, se ligam à subunidade γ , promovendo o efeito alostérico do GABA. Por meio dessa interação, melhora a ligação do GABA à subunidade α , assim o GABA se liga mais fortemente à subunidade α aumentando a ação dos íons cloreto, o que gera uma hiperpolarização do neurônio, e com isso a sinapse será diminuída. Estudos propõem que a valeriana

não se liga à subunidade γ , mas sim à subunidade β , facilitando a ligação do GABA à subunidade α levando a hiperpolarização. Com isso o nervo fica menos responsivo a sinapse, gerando uma ação depressora no SNC, explicando assim o efeito ansiolítico da *Valeriana officinalis* L. (BUSTI et al., 2015). A Figura 3 exemplifica os mecanismos de ação do GABA, dos benzodiazepínicos, da valeriana e da planta medicinal também utilizada como ansiolítico, kava, porém, o uso desta planta não é abordado no trabalho:

Figura 3: Mecanismos de ação do GABA e benzodiazepínicos e proposta de mecanismo para valeriana no receptor GABAa.



Fonte: BUSTI et al., 2015 com adaptações. The mechanism of action for Valerian (*Valeriana officinalis*) in the treatment of insomnia. Disponível em: <<https://www.ebmconsult.com/articles/valerian-valeriana-officinalis-treating-insomnia-sleep>>.

Com base em informações disponíveis dos estudos científicos, o efeito farmacodinâmico da valeriana ajuda a promover e restaurar o sono natural em torno de 2 a 4 semanas de uso (VIDAL e TOLEDO, 2014). A valeriana é indicada na terapêutica como sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade. É contraindicada para menores de 12 anos, grávidas, lactantes, pacientes que tiveram ou possuem alguma doença hepática e por pacientes

com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico (ESCOP, 1997; ANVISA, 2016).

Somente a raiz da valeriana é usada como droga vegetal oficial e seu extrato hidroetanólico seco pode ser formulado em cápsulas ou comprimidos. Extrato e tintura (hidroetanólico 40-70% (v/v)) também são usados para administração por via oral (VO), e a droga vegetal para a preparação do infuso (1000 a 3000 mg) (BOORHEM e LAGE, 2009; SILVA et al., 2020). Seu uso em doses mais altas do que as recomendadas e por um período prolongado, pode levar a alguns efeitos como a diarreia, excitabilidade, cefaleia, náuseas, sonolência, bradicardia, tonturas, obstipação intestinal, porém são sintomas que desaparecem com a suspensão do tratamento à base da valeriana (CORDEIRO et al., 2009).

Quando usada de forma inadequada, a valeriana pode causar sonolência, com isso não é recomendável o uso antes de alguma atividade de risco que necessite atenção, por exemplo, antes de dirigir e operar máquinas (ANVISA, 2016).

Os efeitos adversos que foram relatados por voluntários que participaram dos ensaios clínicos com os diferentes extratos secos padronizados da *Valeriana officinalis*, foram raros e leves, e se parecem com aqueles apresentados pelos grupos que foram tratados com placebo (O'NARA et al., 1998; STEVINSON e ERNST, 2000). A tontura, cefaleia, algumas alergias de contato, desconforto gastrointestinal e midríase, são os efeitos adversos que o uso da valeriana pode causar (LEATHWOOD et al., 1982. DONATH et al., 2000). A planta se usada por um longo período, pode causar alguns dos sintomas que já foram relatados como: cefaleia e midríase, podendo causar também cansaço, insônia e distúrbios cardíacos (PDR, 2000). O uso de doses de *V. officinalis* acima das recomendadas durante muitos anos e caso ocorra a retirada abrupta do fitoterápico, aumentou a possibilidade de ocorrer síndrome de abstinência (BLUMENTHAL, 2003).

O uso concomitante do fitoterápico de valeriana com outros depressores do SNC pode potencializar o efeito desses depressores, pois por possuírem mecanismo de ação semelhante, atuam de forma sinérgica. Estudos em animais verificaram que a *V. officinalis* possui efeito aditivo quando usada combinada com benzodiazepínicos, barbitúricos ou anestésicos, e com outros fármacos capazes de causar depressão do SNC (PDR, 2000; ALEXANDRE, 2004). Devido a uma possível exacerbação dos efeitos sedativos causados pela valeriana, é importante evitar o seu uso com a ingestão de bebidas alcoólicas, visto que o álcool é um depressor do SNC

(MICROMEDEX, 2015). Alexandre et al. (2008) relataram algumas interações medicamentosas da valeriana que são mostradas no Quadro 1.

Quadro 1. Possíveis interações entre alguns fármacos e produtos à base da valeriana (*Valeriana officinalis L.*).

Classes farmacológicas	Fármacos	Mecanismo de interação	Possíveis efeitos	Referências
Benzodiazepínicos, ansiolíticos e hipnóticos	Alprazolam Midazolam	Sinergismo ou adição	Aumento dos efeitos destes fármacos e da depressão do SNC	Hadley; Petry, 2003; Tesch, 2003; Ugalde et al., 2005
Ansiolíticos barbitúricos	Tiopental Pentobarbital	Sinergismo ou adição	Aumento dos efeitos destes fármacos e da depressão do SNC	Hadley; Petry, 2003; Tesch, 2003; Ugalde et al., 2005
Fármacos depressores do SNC	Analgésicos Opióides	Potencialização da depressão do SNC	Aumento dos efeitos sedativos	Hadley; Petry, 2003; Tesch, 2003; Ugalde et al., 2005
Antidiarreicos	Loperamida	Desconhecido	Delírios, confusão, agitação e desorientação	Khawaja; Marotta; Lippmann, 1999
Álcool	Etanol	Potencialização da atividade gabaérgica	Aumento da depressão do SNC	Micromedex, 2006; Ugalde et al., 2005; Williamson, 2005.

Fonte: Alexandre et al. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, n.3, p. 457, 2008.

A realização de estudos sobre segurança e eficácia para o uso de plantas medicinais e fitoterápicos são importantes para que esses possam ser usados com o devido cuidado. É necessário um correto diagnóstico, análise das doses corretas e as possíveis interações que podem ocorrer com medicamentos e alimentos (VIDAL e TOLEDO, 2014).

Nos ensaios não clínicos realizados com os extratos de valeriana em animais foi observada uma ação depressora central, ansiolítica e sedativa, como também relaxante muscular e espasmolítica (SANTOS et al., 1994; SANTOS et al., 1994). Em relação aos efeitos toxicológicos da valeriana, durante os testes agudos e de toxicidade de dose repetida que foram feitos de 4 a 8 semanas, os extratos etanólicos de raízes da planta provocaram uma baixa toxicidade em roedores (ANVISA, 2016).

Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, foram realizados em pacientes com insônia não orgânica, que receberam 600 mg do extrato etanólico da raiz de *V. officinalis* padronizado em 0,4 a 0,6% de ácido valerênico ou placebo uma hora antes de dormir durante 28 noites consecutivas. Dos pacientes que fizeram uso da *V. officinalis*, 66% apresentaram efeito terapêutico bom ou muito bom na melhoria da qualidade do sono no final do tratamento (PDR, 2000; VORBACH et al., 1996; SECCHI e VIRTUOSO, 2012).

O trabalho realizado por Borrás et al., (2021), relatou outros estudos que foram realizados com pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo, onde foi observado que a valeriana melhorou significativamente a ansiedade e outros sintomas psiquiátricos dos pacientes, incluindo insônia. Porém, os efeitos não foram significativamente maiores do que aqueles relacionados ao placebo (BORRÁS et al., 2021). No mesmo trabalho foi abordado outro ensaio clínico que avaliou a atividade da valeriana em pacientes de ambos os sexos, que passaram por extração dentária. O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da valeriana em controlar a ansiedade dos pacientes durante o procedimento, em comparação com o midazolam, benzodiazepínico habitualmente utilizado em procedimentos odontológicos. Os resultados apontaram os efeitos notáveis da valeriana em proporcionar conforto e relaxamento aos pacientes, sem sedação e causando menos sonolência quando comparado ao midazolam, medicamento usado como referência (FARAH et al., 2019; BORRÁS, et al., 2021). Reunindo os resultados desses ensaios clínicos, observou-se que a valeriana tem um efeito ansiolítico e, como consequência, melhora a qualidade e o tempo de sono (ROH et al., 2019; BORRÁS et al., 2021).

A monografia disponibilizada atualmente da *Valeriana officinalis* L., *radix* pela EMA, realizado pelo Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), comitê responsável por reunir e avaliar os dados científicos de preparações, substâncias e combinações de ervas, disponibilizado em 2016, traz informações completas sobre a indicação, dose e forma de uso da valeriana. A monografia disponibilizada pela EMA

reafirma a indicação do uso da raiz da valeriana para alívio de tensão nervosa de forma leve, distúrbios do sono e estresse mental leve. As formas de uso citadas pela monografia têm, o extrato seco, chá para uso oral, preparação vegetal na forma líquida e sólida para uso oral, a substância vegetal rasurada e pulverizada e o suco expresso da raiz fresca, como alguns exemplos. Exemplos de posologia de uso para tensão nervosa leve, estresse mental e distúrbios do sono (sintomas relacionados à ansiedade), estão dispostos no Quadro 2 (EMA, 2016). A EMA, (2016), traz também as contraindicações, efeitos indesejáveis e informações sobre a superdosagem. A monografia relata que a valeriana é contraindicada para aqueles que são hipersensíveis à substância ativa. Os efeitos indesejáveis apresentados pelo uso das preparações a base de valeriana são os gastrointestinais, náuseas e cólicas abdominais, e caso apresente outros sintomas, deve-se consultar um médico ou um farmacêutico. A superdosagem relatada é de uma dose aproximada de 20 g, que pode causar fadiga, vertigem, midríase, cólica abdominal, tremor na mão, dor precordial, porém esses sintomas desapareceram após 24 horas da suspensão do uso da valeriana (EMA, 2016).

Quadro 2. Dosagens e posologias de acordo com a EMA, 2016.

DOSE INDIVIDUAL DIÁRIA			
400-600 mg* extrato seco - etanólico 40-70% (v/v)	0,3-3g Droga vegetal rasurada	10 mL Suco expresso da raiz fresca	420 mg Extrato seco aquoso
Tensão nervosa leve até 3 vezes ao dia	Estresse mental leve até 3 vezes ao dia	Estresse mental leve até 3 vezes ao dia	Estresse mental leve até 3 vezes ao dia
Distúrbios do sono 1 dose (30 min. a 1h antes de dormir)	Melhorar o sono 1 dose (30 min. a 1h antes de dormir)	Melhorar o sono 1 dose (30 min. a 1h antes de dormir)	Melhorar o sono 1 dose (30 min. a 1h antes de dormir)
CHÁ MEDICINAL E DOSE DIÁRIA			

Dose única – 1,5 mL e 3mL Tintura – solvente de extração etanol	Dose única – 10 mL Tintura – solvente de extração etanol	Dose única – 322 mg Extrato seco etanólico	Chá - 0,3-3 g da droga vegetal rasurada
1,5 mL – estresse mental leve até 3 vezes ao dia	Até 3 vezes ao dia	Até 3 vezes ao dia	Preparar com 150 mL de água fervendo.
3 mL – melhorar o sono 1 vez ao dia (30 min. a 1h antes de dormir)	-	-	-

* Uso bem estabelecido – dose máxima diária é de 4 doses. As outras dosagens são de uso tradicional, e a monografia não traz a dose máxima diária relatada.

Fonte: EMA, 2016.

Já no Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, encontram-se outras formas das preparações a base da valeriana e outras dosagens (Quadro 3), porém a indicação para uso como sedativo leve, é tomar as preparações de 1 a 3 vezes ao dia (ANVISA, 2016), o que se assemelha ao indicado pela monografia da EMA para a ansiedade. A dose máxima diária indicada no Memento é a mesma indicada pela EMA, 4 vezes ao dia (ANVISA, 2016; EMA, 2016).

O Quadro 3 mostra uma semelhança das doses de valeriana quando usadas de forma oral como sedativo leve, sendo essas doses variando de 1 a 3 g (ANVISA, 2016). Doses essas que se aproximam daquelas indicadas pela EMA em relação ao chá e a uma das preparações de dose individual (0,3 a 3 g) (EMA, 2016), o que pode sugerir um conhecimento melhor das ações da valeriana nessa faixa de dose indicada.

Quadro 3. Exemplos de preparações a base de valeriana, usadas como sedativo leve.

Extrato hidroetanólico 40-70%	Droga vegetal (pó em cápsula)	Droga vegetal (decocto)	Extrato aquoso	Tinturas (1:5) etanol 70%
2 a 3 g	0,3 a 1 g	1 a 3 g	1 a 3 g	1 a 3 g

Fonte: Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, 2016.

Uma pesquisa sobre os fitoterápicos a base de valeriana foi realizada no bulário eletrônico profissional da ANVISA com a finalidade de observar a forma farmacêutica, a concentração da droga vegetal usada, o mecanismo de ação, para poder comparar com alguns medicamentos mais comumente usados nos transtornos de ansiedade. No bulário eletrônico foi possível encontrar o medicamento Valeriane® Nikkho da indústria multinacional Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda, sob a forma farmacêutica comprimido revestido de 50 mg. Na identificação do medicamento foi informado que a parte utilizada para a obtenção do extrato seco (o extrato, etanólico ou aquoso, por exemplo, não foi especificado na bula) da planta medicinal *Valeriana officinalis* L. foram as raízes. O extrato foi padronizado em 0,4 mg de ácidos sesquiterpênicos, expressos em ácido valerênico/comprimido revestido. A posologia indicada na bula, para o uso em adultos e em crianças acima de 12 anos, foi a administração de 1 comprimido revestido 4 vezes ao dia, ou tomar 4 comprimidos revestidos antes de deitar-se, sendo a dose diária de 1,6 mg de ácidos sesquiterpênicos, expressos em ácido valerênico (Bula Valeriane Nikkho – profissional, versão: 06).

Segundo o bulário da ANVISA, as indicações do fitoterápico estão de acordo com o disposto na monografia da OMS: uso como sedativo moderado e no tratamento de distúrbios do sono que são associados à ansiedade, e também como hipnótico (OMS, 1999).

Na bula também foi possível encontrar os resultados de eficácia, características farmacológicas, contraindicações, advertências, precauções, interações medicamentosas, cuidados de armazenamento, posologia e modo de uso, que estão de acordo com a monografia da OMS (OMS, 1999). Além das informações que constam na monografia da OMS, o bulário eletrônico faz um adendo para a administração em crianças de 3 a 12 anos. Neste caso, a indicação é tomar 1 comprimido revestido ao dia, sob orientação médica, sendo a dose diária de 0,4 mg de ácidos sesquiterpênicos que são expressos em ácido valerênico. Além disso, foi relatado no bulário as reações adversas e superdosagem, que corroboram com a superdosagem da valeriana já mencionada anteriormente (página 29). No caso de administração de dosagens acima das indicadas podem ocorrer efeitos adversos leves, como fadiga, tremor, midríase, que após 24 horas da suspensão do uso desapareceram (Bula Valeriane Nikkho – profissional, versão: 06).

Percebe-se que a valeriana se assemelha somente com a classe dos benzodiazepínicos, em comparação à classe dos antidepressivos usados no

tratamento da ansiedade, em relação ao mecanismo de ação, por ambos agirem na via GABAérgica, através da ligação com as diferentes subunidades dos receptores de GABA (BUSTI et al., 2015). O fato de o GABA ficar um maior tempo na fenda sináptica após o uso do fitoterápico ou dos benzodiazepínicos pode ter relação com o alívio rápido da ansiedade generalizada, decorrente do GABA ser um neurotransmissor inibitório, agindo como se “desligasse” o SNC, acalmando os sintomas da ansiedade (VIDAL e TOLEDO, 2014). O mecanismo de ação proposto para a planta medicinal, portanto, não se assemelha a outros medicamentos que também são usados no tratamento de transtornos de ansiedade, como os antidepressivos, pois eles não agem do mesmo modo que a *Valeriana officinalis* L. Devido a esse fato, as vantagens descritas do uso da valeriana foram abordadas em relação ao uso dos benzodiazepínicos, quando esses são utilizados para o tratamento da ansiedade. Porém, é importante ressaltar que o efeito da valeriana pode requerer de 2 a 4 semanas para um efeito significativo (EMA, 2016; ANVISA, 2016), diferindo dos benzodiazepínicos que possuem efeito mais imediato.

Em estudos clínicos controlados usando o placebo, a valeriana se mostrou eficaz em melhorar a qualidade do sono, sem causar as ressacas matinais (ALEXANDRE et al., 2008), efeito colateral comum quando se tem o uso de benzodiazepínicos (NASTASY et al., 2002). O que foi confirmado pela monografia da EMA da valeriana, que informa que a administração oral dos extratos etanólico e aquoso secos da raiz da valeriana nas doses recomendadas, foram capazes de melhorar o sono latente e a sua qualidade (EMA, 2016). Preparações da raiz de valeriana são feitas há muitos anos pela população, contudo, não se tem evidência de que ela cause dependência (VIDAL e TOLEDO, 2014). Como ocorre com o uso dos benzodiazepínicos. Sabe-se ainda que a retirada dos benzodiazepínicos pode ocasionar síndrome de abstinência, quando realizada de forma abrupta, podendo ocasionar insônia, ansiedade de rebote, frequência cardíaca e pressão arterial aumentada, sudorese, tremor e agitação, entre outros (POYARES et al., 2005). Esses sintomas podem levar o indivíduo a voltar a usar o medicamento, caracterizando a dependência. Já a valeriana quando usada de forma adequada não causa efeitos colaterais graves, e os efeitos indesejados estão relacionados a sintomas gastrointestinais, como cólicas abdominais e náuseas (EMA, 2016).

4.5 *Matricaria chamomilla* L. (camomila)



Figura 4: *Matricaria recutita* L.: A) Planta inteira; B e C) Flor e D) Campo de camomila.

Fontes:4(A)https://jb.utad.pt/especie/Matricaria_recutita#imagem-19156;

4(B)https://jb.utad.pt/especie/Matricaria_recutita#imagem-19150;

Fonte: 4(C) https://jb.utad.pt/especie/Matricaria_recutita#imagem-19149;

Fonte: 4(D) https://jb.utad.pt/especie/Matricaria_recutita#imagem-19158.

A *Matricaria recutita* L., ou também chamada de *Matricaria chamomilla* L., é popularmente conhecida como camomila e pertence à família Asteraceae (ANVISA, 2015). As Figuras 4A, 4B, 4C e 4D mostram a planta inteira, como também a flor da camomila (parte da planta de interesse terapêutico) e um campo de camomila.

Alves (2013) em sua monografia intitulada *Matricaria recutita* L. (Camomila): Planta Medicinal ou Fitoterápico?, cita vários autores e informações trazidas por eles sobre a camomila, que também são abordadas no presente trabalho. A camomila tem origem no norte da Europa, mas cresce na Europa Central e Oriental. É também encontrada na região da Ásia ocidental, no norte da África, no Mediterrâneo e nos Estados Unidos. Ela é cultivada no sul da Europa, e em alguns países como, a França,

Iugoslávia, Rússia, Alemanha, Hungria e também no Brasil, onde é mais frequentemente encontrada na região sul e sudeste do país (SINGH et al., 2010; BRAGA, 2011).

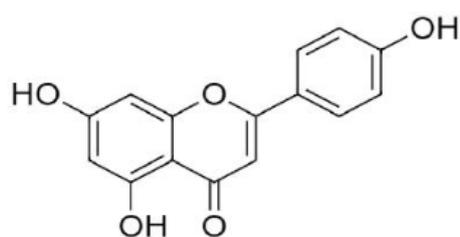
A farmacopeia alemã de 1882 foi a primeira a citar a camomila, que posteriormente, passou a ser citada por outras farmacopeias do mundo (QUEIROZ, 2008). É uma das plantas mais utilizadas com finalidade medicinal por suas diversas aplicabilidades e efeitos. Como curiosidade, Dioscorides, na Grécia antiga, descobriu empiricamente a ação terapêutica da camomila, porém sua ação terapêutica foi comprovada apenas dois mil anos depois. A camomila é muito utilizada na medicina popular como também na medicina científica (LORENZI e MATOS, 2008; ALVES, 2013).

A sua parte usada para fins medicinais são os capítulos florais (flores) secos, os quais contêm os principais constituintes químicos com atividade terapêutica. A camomila possui interesse na área medicinal, como também na área cosmética e nutricional (SINGH et al., 2010). O conhecimento e uso popular da camomila, e de plantas medicinais, vem sendo passado de geração em geração por muitos anos. O seu uso como planta medicinal, está associado ao efeito calmante, anti-inflamatório, antiespasmódico, atenuante de gases, antisséptico, entre outros. Vários autores abordam o uso da camomila para diferentes fins, entre eles há um grande uso popular para o tratamento algumas doenças do trato gastrointestinal e de espasmos (PETRONILHO, 2008; MORAIS et al., 2009). Já por via tópica, tendo como base o efeito anti-inflamatório que ela possui, de acordo com Stallings e Lupo (2009), é utilizada em tratamentos de doenças da pele. Paula e Cruz-Silva (2010), através de pesquisa, relataram vários usos da camomila, estando entre eles o uso como calmante.

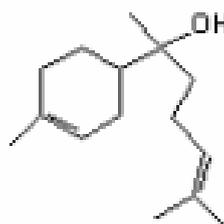
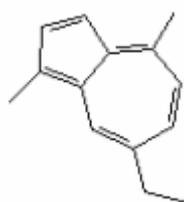
Em relação aos compostos químicos encontrados na camomila, a planta possui uma variedade deles que são biologicamente ativos, tendo destaque os flavonoides e o óleo volátil que são os princípios ativos da camomila e merecem destaque por serem responsáveis pelas principais atividades terapêuticas, dentre elas a atividade sedativa da planta (ALBUQUERQUE et al., 2010; ALVES, 2013). O óleo essencial corresponde a aproximadamente 0,4 a 1,5% das inflorescências secas, sendo rico em terpenoides, como o α -bisabolol e o camazuleno (WHO, 1999; ALBUQUERQUE et al., 2010), sendo o camazuleno, com teor até 15% e o α -bisabolol até 50% do óleo (WHO, 1999).

Entre os flavonoides de destaque, tem-se a apigenina, luteolina, quercetina, apigenina-7-glicosídeo e rutina (ANVISA, 2015).

A seguir estão indicadas as estruturas químicas das principais substâncias encontradas na camomila, que estão relacionadas à sua ação ansiolítica (PETRONILHO, 2008; ROCHA et al., 2022).



Apigenina

 α -bisabolol

Camazuleno

No Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (2016), as indicações terapêuticas corroboram com as indicações de outros autores que foram apresentados no trabalho, tais como: ansiolítico e sedativo leve (ANVISA, 2011).

O efeito ansiolítico proporcionado pela camomila, objeto de interesse desse trabalho, tem destaque significativo, mostrando resultados que são satisfatórios no controle da ansiedade e na redução de sintomas depressivos (LIMA, 2019).

As ações ansiolíticas relacionadas à camomila se devem a presença dos flavonoides, especialmente da apigenina, nos extratos aquoso, hidro-alcóolico, e alcóolico da planta, concedendo a ela sua atividade calmante e tranquilizante (ROCHA et al., 2022). O extrato aquoso apresenta grande importância devido ao uso popular através da infusão (chá medicinal) (ANVISA, 2015).

A planta ainda conta com baixa toxicidade, que é uma característica importante que a camomila apresenta para a produção de fitoterápicos. O que pode ser uma forma de abranger o seu uso para além do empregado pela cultura popular, e com isso, proporcionar um maior aproveitamento das ricas propriedades farmacológicas que a camomila possui (LIMA, 2019).

Apesar de existirem poucos estudos sobre a eficácia da *Matricaria chamomilla* L. na ansiedade, estudos recentes como o de ROCHA et al. (2022), mostraram que os ensaios disponibilizados no trabalho realizado por eles, torna evidente a utilização da planta como uma promissora alternativa aos benzodiazepínicos.

Avallone et al. em 2000, propôs através de estudos *in sílico*, a análise do extrato metabólico da camomila, e observou a ação dos metabólitos secundários presentes nele, que o principal responsável pelo efeito da camomila é o flavonoide apigenina. Dado que, pôde-se demonstrar a capacidade que este metabólito possui de se ligar aos receptores GABAérgicos, caracterizando a ação agonista, semelhante aos benzodiazepínicos, e aos receptores de glutamato (GLU) (ROCHA et al., 2022).

No mesmo trabalho, ROCHA et al. (2022), citam que em estudos realizados por outros pesquisadores, em ensaios *in vivo* e *in vitro*, a camomila exerceu ação antagonista à atividade do glutamato. O GLU é um neurotransmissor excitatório, o que pode justificar a ação calmante que a planta exerce, visto que ela pode exercer ação antagonista ao GLU. O efeito calmante da camomila não é totalmente conhecido, mas atualmente vários autores sugerem que o mecanismo de ação está relacionado à ligação da apigenina aos receptores GABAérgicos (ROCHA et al., 2022).

Além dos compostos químicos presentes na camomila citados que apresentam ação ansiolítica, outros compostos que estão presentes na planta e também podem ser responsáveis por essa atividade, são os polissacarídeos, ação essa reconhecida recentemente (CHAVES et al., 2020). Um estudo realizado por Chaves et al. (2020) purificou e fez a caracterização química dos polissacarídeos que estão presentes no chá da planta, a estrutura do 4 - O -metil-glucuronoxilano altamente substituído apresentou efeitos ansiolíticos, antinociceptivos e sedativos.

Em um estudo realizado com 200 voluntários entrevistados de ambos os gêneros, na cidade de Florianópolis (Santa Catarina, Brasil), no período entre abril e setembro de 2008, a camomila estava entre as plantas mais utilizadas (25,6%). Os autores relataram na revisão bibliográfica que as plantas medicinais podem interferir com uma grande variedade de exames, entre eles: a determinação de ácido úrico,

triglicérides, colesterol, determinação sérica de glicose, nos testes de coagulação e nos marcadores de função hepática e renal, assinalando que existe a necessidade do reconhecimento de interferências potenciais (PASSOS et al, 2009).

Acerca dos efeitos da camomila sobre o objeto de estudo dessa revisão literária, foi possível encontrar na literatura estudos que mostraram a eficácia da *Matricaria recutita* L. sobre a ansiedade. Amsterdam et al. (2009) realizou um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado para avaliar a eficácia o extrato (a referência não especifica o extrato usado) de camomila alemã sobre a ansiedade. O estudo foi realizado com cinquenta e sete voluntários, dos quais 28 receberam o extrato de camomila e 29 o placebo. O extrato da *Matricaria camomila* foi de grau farmacêutico padronizado, contendo um teor de 1,2% de apigenina em cápsulas de 220 mg e o placebo foi elaborado com lactose monoidratada veiculada em cápsulas. Os efeitos dos tratamentos foram comparados entre si, ambos administrados por via oral aos pacientes diagnosticados com desordem de ansiedade leve a moderada. Os pacientes receberam uma cápsula por dia na primeira semana e duas cápsulas por dia na segunda semana, a quantidade de cápsula por semana foi aumentando de acordo com a redução menor ou igual a 50% no escore de HAM-A, até a oitava semana de tratamento. Os voluntários possuíam idade igual ou maior a 18 anos, porém 12 não deram continuidade ao tratamento. O estudo objetivou avaliar a influência do extrato da camomila nos pacientes seguindo a pontuação da escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A). Os resultados mostraram uma redução relevante na média total da escala usada, indicando que a camomila reduziu a ansiedade nos pacientes com ansiedade leve a moderada. O estudo apontou um potencial efeito ansiolítico da planta no TAG similar ou até mesmo superior aos dos ansiolíticos usados atualmente (AMSTERDAM et al., 2009; ANVISA, 2015).

Keefe et al (2016) realizaram um estudo com pacientes com transtorno de ansiedade generalizada que foram tratados com cápsula contendo 500 mg de extrato (não informado pelos autores qual é o extrato) da *Matricaria chamomilla*. Os pacientes receberam uma dose diária de 1500 mg do extrato seco dividida em 3 cápsulas de 500 mg durante 8 semanas. O estudo obteve resposta clinicamente significativa que foi observada em 58,1% dos participantes, destacando-se a boa aceitação, tolerabilidade e sem a presença de relatos de eventos adversos graves. Os resultados foram comparáveis com a terapia com fármacos ansiolíticos convencionais usados na terapêutica, porém o fitoterápico da camomila apresentou eventos adversos mais

favoráveis em relação aos medicamentos atuais usados na ansiedade. Keefe et al (2016) afirmaram que o extrato da camomila pode produzir uma relação risco x benefício favorável comparado aos agentes ansiolíticos convencionais.

Sabe-se que a insônia é um fator que está relacionado ao desenvolvimento de crises de ansiedade, portanto os distúrbios do sono podem afetar diretamente o quadro de tensão e estresse, condições que agravam o transtorno de ansiedade. Sendo que as pessoas que possuem insônia, tem maior possibilidade de desenvolver quadros de ansiedade (SÁ et al., 2007). Com isso, outro estudo clínico desenvolvido por Adib-Hajbaghery e Mousavi em 2017, avaliou através do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) o tratamento de idosos com 60 anos ou mais, residentes em um asilo na cidade de Karaj, no Irã, com extrato de camomila, durante 28 dias. Os autores constataram que houve um aumento na qualidade do sono nos pacientes tratados com o extrato de camomila.

Tendo as indicações da camomila bem definidas, é importante se conhecer suas contraindicações, algumas delas estão dispostas no Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, 2016, onde diz que seu uso não é indicado a gestantes devido à atividade emenagoga que a planta possui, e relaxante da musculatura lisa, o que pode ocasionar aborto. Além disso, não há relatos sobre a segurança e eficácia do uso da camomila durante a gestação. Pacientes que possuem hipersensibilidade ou alergia às plantas da família da camomila (Asteraceae) também devem evitar o consumo da planta (ANVISA, 2016).

No Memento Fitoterápico, 2016, não há informações sobre precauções gerais para o uso da planta, como também não apresenta informações relacionadas a possíveis efeitos teratogênicos, durante a amamentação ou no uso pediátrico. Como toda planta, o uso da camomila deve ser cuidadoso, pois pode ocorrer eventos adversos, pois nas flores da camomila encontra-se lactonas sesquiterpênicas. A presença dessas substâncias em preparações contendo camomila, em indivíduos sensíveis, podem desencadear reações alérgicas, como dermatite de contato. Contudo, foram poucos os casos de alergia que foram atribuídos especificamente a planta, e um caso de reação anafilática foi registrado devido a ingestão das flores (ANVISA, 2016).

De acordo com a monografia da camomila, elaborada pelo Ministério da Saúde e ANVISA (BRASIL, 2015) e com o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (2016), a *Matricaria chamomilla* L. pode se envolver em algumas interações

medicamentosas. A camomila quando usada concomitantemente com a varfarina, e outros anticoagulantes, pode aumentar o risco de sangramento (NICOLETTI et al., 2007). A planta apresenta alguns constituintes cumarínicos, esses por sua vez, podem potencializar o efeito dos anticoagulante, pois antagonizam a vitamina K (MEIRELLES et al., 2016).

A camomila demonstrou também ter atividade de inibição plaquetária. Estudos em animais revelaram também que a camomila interfere no sistema hepático do citocromo P450, causando a sua inibição e potencializando o risco de sangramento, visto que o citocromo P450 é a via que metaboliza a varfarina (NICOLETTI et al., 2007). Nicoletti et al., (2007), informaram que a camomila quando usada concomitantemente com barbitúricos, por exemplo, o fenobarbital, e alguns outros sedativos, pode ser capaz de prolongar ou intensificar a ação depressora do SNC, e pode também provocar a redução da absorção de ferro.

Essas foram as interações mais abordadas e encontradas na literatura. A monografia da *Matricaria recutita* L., elaborada pela ANVISA, Ministério da Saúde, traz que existem poucas interações medicamentosas descritas, porém, as preparações com camomila devem ser usadas com cautela por pacientes que fazem uso de medicamentos metabolizados através da via do citocromo P450. Dois constituintes do óleo essencial da camomila, o camazuleno e o α -bisabolol inibem a CYP2C9 e CYP2D6 significativamente. Portanto, as preparações a partir da camomila podem conter alguns componentes que vão inibir atividades das principais enzimas responsáveis pela metabolização de alguns medicamentos. São possíveis também de ocorrer interações com medicamentos, cuja eliminação é dependente dessas enzimas, em especial o CYP1A2. Para pacientes que passaram por transplante renal, não é indicado o uso oral de altas doses das preparações da camomila por cerca de dois meses, devido às interações que a planta possui com o CYP450 (EMA, 2015). A via do citocromo P450 é a via responsável por metabolizar, por exemplo, a ciclosporina A, imunossupressor usado em pacientes que passaram por transplantes, para evitar a perda do enxerto (GARCIA, et al. 2004). Estudos também mostraram uma inibição da enzima CYP3A4. A monografia aborda também o uso com cautela por pacientes com diabetes ou que fazem uso de hipoglicemiantes, visto que dados experimentais mostram a interferência da camomila nos níveis séricos de glicose (ANVISA, 2015). As doses e posologias de uso da camomila que estão na monografia da planta não foram relacionadas ao efeito ansiolítico da espécie.

A camomila pode ser usada na forma de infusão e há diferentes formas farmacêuticas do fitoterápico, como cápsula ou comprimido com extrato seco, padronizado em 1,2% de apigenina, porém não foi especificado qual o extrato que é usado, se é o extrato aquoso, por exemplo, e extrato fluido em solução hidroetanólica a 45% (WHO, 1999; D'IPPOLITO et al., 2005; CHANDRASHEKHAR, 2010; ANVISA, 2016). Na monografia da camomila (ANVISA, 2015) há outras formas farmacêuticas como: pomadas, comprimidos mastigáveis, formulação líquida preparada com extratos de outras plantas e creme dermatológico. Preparações com extrato líquido e droga vegetal triturada são listadas na monografia da EMA sobre a camomila (EMA, 2015).

Durante a pesquisa para este trabalho, não foram encontrados dados sobre fitoterápicos à base da *Matricaria chamomilla* L. para fins ansiolítico no bulário eletrônico da ANVISA. Porém, o uso popular da infusão das inflorescências da camomila como calmante é bem conhecido. Apesar do amplo uso tradicional como calmante, há poucos estudos com a camomila para transtornos de ansiedade, mesmo já sendo relatado na literatura o seu efeito ansiolítico (ANVISA, 2015).

O Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (2016), traz a indicação da camomila como ansiolítico e sedativo leve, porém, não fica clara a forma e a posologia para esse fim. No Formulário de Fitoterápicos 2ª edição da Farmacopeia Brasileira, 2021, as preparações, doses e posologias indicadas para a camomila não são indicados para o tratamento da ansiedade. Contudo, a monografia da planta traz a forma de utilização e a posologia do uso da camomila na forma de infusão (chá) como calmante, para quadros leves de ansiedade. A infusão deve ser preparada com 3 g dos capítulos florais da camomila (1 colher de sopa) em 150 mL de água (1 xícara de chá), e utilizar 1 xícara de chá de camomila por 3 a 4 vezes ao dia (ANVISA, 2015).

Com base no que foi apresentado e discutido sobre a *Matricaria recutita* L., pode-se concluir que a camomila possui efeito sobre a ansiedade, incluindo pessoas com transtorno de ansiedade generalizada leve a moderada (AMSTERDAM et al., 2009).

A camomila possui algumas interações medicamentosas, sendo necessária uma maior atenção na hora de prescrever e a frequência do uso, baixa toxicidade e poucos eventos adversos (ANVISA, 2015; EMA, 2015), como pode ser observado no Quadro 4.

A monografia da camomila publicada pelo Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), traz várias preparações a base da camomila, inclusive o seu uso tradicional como chá para uso oral. Porém nenhuma com indicação ansiolítica. A monografia traz algumas informações importantes sobre as contraindicações do uso da camomila, em que o uso não é aconselhável para quem apresenta hipersensibilidade. Cita também alguns efeitos indesejáveis, principalmente relacionados às reações de hipersensibilidade, como a reação alérgica grave, que pode causar, dispneia, doença de Quincke (inchaço indolor sob a pele), colapso e, levar ao choque anafilático, esse quadro pode ocorrer após a mucosa entrar em contato com preparações líquidas a base de camomila. No entanto, a frequência dessas reações não é conhecida. Não foram encontrados para a camomila relatos de casos de superdosagem (EMA, 2015).

É importante relatar que na monografia da EMA a camomila é indicada pelo seu uso tradicional. O uso estabelecido das preparações com camomila não está indicado na monografia. O Quadro 4 mostra resumidamente algumas informações primordiais sobre a camomila, sendo considerado apenas o extrato aquoso (infusão), pois é a forma mais comumente usada pela população para o efeito calmante, e o óleo essencial, onde tem a presença de importantes compostos (α -bisabolol e camazuleno) (NICOLETTI et al., 2007; ANVISA, 2015; ANVISA, 2016).

Quadro 4: compilado das principais informações da *Matricaria recutita* L.

Estudos toxicológicos	Inibição de enzimas do citocromo P450	Eventos adversos relatados	Interações medicamentosas
<p>Extrato aquoso (infusão) dose: 20 e 1440 mg/Kg - toxicidade ausente.</p> <p>Óleo essencial (dose 5g/Kg) – DL50 > 5000 mg/Kg</p>	<p>CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2 CYP3A4</p> <p>Inibição pelo óleo essencial</p>	<p>Reação alérgica em indivíduos sensíveis</p> <p>Dermatite de contato (poucos casos)</p>	<p>Possível sangramento quando uso concomitante com varfarina, outros anticoagulantes e antiplaquetários.</p> <p>Não recomendado o uso concomitante com bebida alcoólica e outros depressores do SNC.</p>

Fonte: Própria autoria.

5 DISCUSSÃO

O trabalho desenvolvido trouxe como tema duas plantas medicinais com potenciais usos e efeitos sobre a ansiedade em suas várias classificações (ANVISA, 2015; EMA, 2016). O interesse no tema se deu devido a um crescente aumento desse transtorno na população, principalmente após a pandemia da infecção causada pelo SARS-COV-2, mais comumente conhecido como COVID-19 (CAO et al., 2020; BARROS et al., 2020). É visível o impacto que a pandemia causou na vida das pessoas e em seus relacionamentos, afetando diretamente a saúde mental (BARROD, et al., 2020). Paralelamente, tem sido bastante discutido o aumento no uso de psicofármacos por parte das pessoas de forma indiscriminada com o objetivo de apartar os sintomas causados pela ansiedade (SOUZA et al., 2019; LOPES et al., 2022). Porém, sabe-se que muitas pessoas que são diagnosticadas com o transtorno da ansiedade têm medo do tratamento realizado, e muitas até mesmo evitam procurar ajuda por causa de uma estigmatização relacionada ao assunto e aos transtornos mentais (NASCIMENTO, et al, 2021).

O receio do tratamento é constante, como também a falta de adesão e até mesmo o abandono, devido aos efeitos colaterais muitas vezes causados pelos medicamentos usados na ansiedade (FAUSTINO et al., 2010; SOUZA et al., 2014). Atualmente as classes de medicamentos usadas para controle e melhora da ansiedade, em substituição aos benzodiazepínicos, são os antidepressivos, que são consideradas opções mais seguras, porém, tem-se uma demora para atingir a eficácia do tratamento, devido ao modo de ação dos fármacos no SNC, que induzem o remodelamento da rede neuronal. O tempo para se observar uma melhora é em torno de 4 semanas, o que muitas vezes não é tolerado pelos pacientes, que procuram uma resposta rápida do tratamento (RAVINDRAN e STEIN, 2010; SOUZA et al., 2014; SOUSA et al., 2016).

O tratamento não farmacológico através das Práticas Integrativas e Complementares (PIC's) e a busca por alternativas que desempenham um papel positivo no controle da ansiedade e melhora da saúde mental tem aumentado, juntamente com o interesse pelo uso de plantas medicinais e fitoterápicos (BORTOLUZZI et al., 2019). A partir desse contexto surgiu o interesse em avaliar o papel que algumas plantas têm e como elas podem auxiliar na resolução do transtorno

de ansiedade, mais especificamente a *Valeriana officinalis* L., planta já usada no tratamento da ansiedade (ANVISA, 2016; EMA, 2016) e a *Matricaria chamomilla* L., cujas infusões são tradicionalmente usadas pela população como ansiolítica (ANVISA, 2015), porém, não foram encontrados fitoterápicos registrados e disponíveis no mercado para esse fim no bulário eletrônico da ANVISA.

As duas plantas medicinais têm como provável mecanismo de ação, o fato de agirem nos receptores GABAérgicos modulando a resposta neuronal assim como os benzodiazepínicos, causando sedação e tranquilidade, diminuindo assim os sintomas da ansiedade (BUSTI et al., 2015; KATZUNG et al., 2017; ROCHA et al., 2022). Além de possuírem propriedades ansiolíticas, se usadas de forma correta, não provocam síndrome de abstinência, dependência e tolerância como os benzodiazepínicos (ANVISA, 2015; EMA, 2015; ANVISA, 2016; EMA, 2016). Seriam necessárias doses acima das que foram reportadas por órgãos oficiais para as duas espécies vegetais, como a monografia da camomila produzida pelo Ministério da Saúde e Anvisa em 2015, a monografia da valeriana da EMA em 2016 e o Memento Fitoterápico, 2016, que trazem informações sobre as duas plantas, para que as plantas e os fitoterápicos pudessem causar algum efeito adverso (ANVISA, 2015; ANVISA, 2016; EMA, 2016).

Em relação a valeriana foi abordado no trabalho que a superdosagem causou sintomas como fadiga, tremor, midríase, porém, os sintomas desapareceram após 24 horas da retirada do uso da planta (EMA, 2016).

Para a valeriana é recomendado, de acordo com o informado na monografia da EMA, para o uso estabelecido, a dose diária máxima é de 4 vezes ao dia na dose de 400 a 600 mg do extrato seco (EMA, 2016). Para a camomila, de acordo com os estudos abordados no trabalho, não é conhecida exatamente a dose ansiolítica, como também não é conhecida a dose capaz de causar efeitos adversos (EMA, 2015). Porém, a monografia do Ministério da Saúde e Anvisa sobre a planta, recomenda que a forma de utilização da camomila como calmante suave para quadros de ansiedade leve, é a preparação da infusão de acordo com o citado na página 42 (ANVISA, 2015). A monografia da EMA sobre a camomila relata apenas uma interação em relação ao uso oral por períodos longos, cerca de dois meses, que é o uso da preparação a base de camomila para pacientes após transplante renal, acima das doses indicadas na monografia devido aos efeitos no CYP450 (EMA, 2015). Contudo, sabe-se que não se deve ingerir doses diárias da infusão acima das recomendadas, pois como toda

planta medicinal, o abuso também pode causar problemas à saúde (VANCONCELOS et al., 2009; CAMPOS et al., 2016).

De acordo com os trabalhos aqui abordados, tanto a valeriana como a camomila não apresentaram toxicidade, os eventos adversos causados foram leves, e desapareceram logo após a retirada do uso da planta, principalmente em relação a valeriana (EMA, 2016; ANVISA, 2016), visto que o uso da camomila como ansiolítico está mais relacionado ao preparo da infusão (ANVISA, 2015). Os estudos trazem que o uso das duas plantas medicinais não tem potencial de causar eventos adversos graves, como pode ocorrer com os medicamentos benzodiazepínicos (FAUSTINO et al., 2010; ANVISA, 2015; EMA, 2016; ANVISA, 2016). Somando todos esses fatores, nota-se o benefício do uso tanto da valeriana quanto da camomila para transtornos de ansiedade.

Um número maior de pesquisas e conhecimentos das plantas medicinais nativas do Brasil voltadas para o tratamento da ansiedade, poderá aumentar o mercado de fitoterápicos, e com isso, poderia aumentar o número de pessoas aderindo ao tratamento, menores eventos adversos e a redução do índice de abandono dos tratamentos relacionados aos medicamentos convencionais. É importante ressaltar que, de acordo com os estudos e pesquisas que foram compiladas neste trabalho, as plantas medicinais abordadas mostraram ter efeito na redução da ansiedade leve a moderada, e podem consistir em terapias mais seguras e com menos efeitos adversos, podendo proporcionar uma maior adesão ao tratamento (SILVA et al., 2020).

6 CONCLUSÃO

Mediante o exposto no presente trabalho, que aborda o uso das plantas medicinais *Valeriana officinalis* L. e *Matricaria chamomilla* L. no controle da ansiedade, através de diversos estudos abordados sobre este tema, foi possível concluir que as duas plantas possuem efeito ansiolítico, pois atua potencializando as vias inibitórias do SNC, e diminuindo a resposta da via excitatória glutamatérgica. Há indício da semelhança no mecanismo de ação proposto para a valeriana e camomila com os já estabelecidos para os benzodiazepínicos, porém estes últimos provocam efeitos adversos, além de dependência, tolerância e síndrome de abstinência quando

retirados de forma abrupta. Por outro lado, o uso das plantas medicinais no tratamento da ansiedade, seria uma importante abordagem no controle desse transtorno para a sociedade, que atualmente vem sofrendo muito com diversos distúrbios mentais, principalmente após o começo da pandemia causada pelo vírus da COVID-19. Um aumento no número de pesquisas em torno das plantas discutidas no trabalho, teria um impacto relevante para um maior conhecimento de como essas plantas poderiam atuar no transtorno da ansiedade e proporcionar um aumento da adesão dos pacientes aos tratamentos, visto que elas não causam potenciais efeitos adversos se tomadas na posologia correta, e até mesmo, na diminuição do uso e do abuso de psicofármacos. Um maior conhecimento do potencial ansiolítico da camomila, como, conhecer a dose eficaz ansiolítica, o tempo de uso necessário para melhora da ansiedade e por quanto tempo pode se fazer o uso seguro, seria imprescindível para o emprego desta planta de forma eficaz e segura. Como também seria interessante a realização de mais pesquisas com a camomila para saber o quanto é viável a produção de fitoterápicos com ação ansiolítica à base da planta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIB-HAJBAGHERY, M., MOUSAVI, S. N. The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: a clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 35, p.109-114, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.09.010>.

ALBUQUERQUE, A.C. L., PEREIRA, M. do S. V., PEREIRA, J. V., PEREIRA, L. F., SILVA, D. F., MACEDO-COSTA, M. R., HIGINO, J. S. Efeito antiaderente do extrato da *Matricaria recutita* Linn. Sobre microrganismos do biofilme dental. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 39, n. 1, p. 21-25, 2010. Disponível em: <<https://revodontolunesp.com.br/article/588018aa7f8c9d0a098b4d67/pdf/rou-39-1-21.pdf>>.

<<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>. Acesso em 21 de julho de 2022

ALEXANDRE, R. F., BAGATINI, F., SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 3, p. 455-463, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300021>.

ALMEIDA, M. G. Análise do tratamento farmacológico em pacientes com ansiedade e distúrbios do sono com medicamentos ansiolíticos: uma revisão de literatura. Governador Mangabeira – BA, 2017. Disponível em: <<http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/587/1/TCC%20CD.pdf>>.

ALVES, R. V. *Matricaria recutita* L. (Camomila): Planta Medicinal ou Fitoterápico? Ariquemes, RO, 2013. FAEMA, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>. Acesso em 21 de julho de 2022.

ALVES, S. M. A. A relação entre capacidades empáticas, depressão e ansiedade em jovens. (Dissertação de Mestrado). Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB. Brasil, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/6920/1/arquivototal.pdf>>.

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=459565063005>>. Acesso em 23 de maio de 2022.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. 5th.ed., 2013. Washington: American Psychiatric Association. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=459565063005>>. Acesso em 23 de maio de 2022.

AMSTERDAM, J. D., LI, Y., SOELLER, I., ROCKWELL, K., MAO, J. J., SHULTS, J. A. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral Matricaria recutita (Chamomile) Extract Therapy for Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 29, n. 4, p. 378-82, 2009. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac935c. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/MonografiaCamomila.pdf>>. Acesso em 29 de julho de 2022.

AMSTERDAM, J. D., SHULTS, J., SOELLER, I., MAO, J. J., ROCKWELL, K., NEWBERG, A. B. Chamomile (matricaria recutita) may have antidepressant activity in anxious depressed humans-an exploratory study. *Alternative therapies in health and medicine*, v. 18, n. 5, p. 44, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600408/pdf/nihms-438913.pdf>> <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/66119/38597>>. Acesso em 23 de julho de 2022.

ANVISA. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. 1. ed. Brasília, p. 126, 2011.

ANVISA. Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos>>.

ANVISA. Memento Fitoterápico. Farmacopéia Brasileira 1ª edição, *Valeriana Officinalis* L., pág. 107-7, 108 e 109, 2016. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>>. Acesso em 13 de julho de 2022.

ANVISA. Monografia da espécie Matricaria chamomilla L. (= Chamomilla recutita (L.) Rauschert, CAMOMILA). Brasília, 2015. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/MonografiaCamomila.pdf>>. Acesso em 23 de julho de 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União. Disponível em:

<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>.

Acesso em 23 de junho de 2022.

ASSOCIAÇÃO DE PSIQUIATRIA AMERICANA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Rev: DSM-IV-TRTM. Trad.: Cláudia Dornelles. Porto Alegre: Artmed; 2002. Acesso em 23 de maio de 2022. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000232>.

ASSUMPÇÃO, J. R., FRANCISCO, B. Psicopatologia: aspectos clínicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

AVALLONE, R., ZANOLI, P., PUIA, G., KLEINSCHNITZ, M., SCHEREIER, P., BARALDI, M. Pharmacological Profile of Apigenin, a Flavonoid Isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacology*, v. 59, p. 1387-1394, 2000.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10751547/>. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00264-1.

Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28680/24861>>.

Acesso em 23 de julho de 2022.

AWAD, R., LEVAC, D., CYBULSKA, B., MERALI, Z., TRUDEAU, V. L., ARNASON, J. T. Effect of traditionally used anxiolyticbotanicals on enzymes of the Yaminobutyric acid (GABA) system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 85, p. 933-942, 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18066140/>. doi: 10.1139/Y07-083.

Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28680/24861>>.

Acesso em 23 de julho de 2022.

BANDELOW, B., MICHAELIS, S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 3, p. 327-335, 2015. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow

BARROS, M. B. de A., LIMA, M. G., CEOLIM, M. F., ZANCANELLA, E., CARDOSO, T. A. M. de O. Qualidade do sono, saúde e bem-estar em estudo de base populacional. *Revista de Saúde Pública*, v. 53, .82, p. 1-12, 2019. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/162701/156544>>.

BARROS, M. de, A., LIMA, M. G., MALTA, D. C., SZWARCOWALD, C. L., AZEVEDO, R. C. S. de, ROMERO, D., JÚNIO, P. R. B. de S., AZEVEDO, L. O., MACHADO, I. E., DAMACENA, G. N., GOMES, C. S., WERNEC, A. de O., SILVA, D. R. P. da, PINA, M. de F. de, GRACIE, R. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 4, 2020. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400018>.

BOORHEM, R. L., LAGE, E. B. Drogas e extratos vegetais utilizados em fitoterapia. *Revista Fitos*. v. 4, n. 37, p. 37-40, 2009. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/6253/5544>>. Acesso em 13 de julho de 2022

BORRÁS, S., MARTÍNEZ-SOLÍS, I., RÍOS, J. L. Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review. *Planta Med*, v. 87, p. 738–753, 2021. DOI 10.1055/a-1510-9826. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1510-9826.pdf>> . Acesso em 18 de julho de 2022.

BORTOLUZZI, M. M., SCHIMITT, V., MAZUR, C. E. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, v. 9, n.1, p. 1-13, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i1.1504>.

BRAGA, F. T. M. M. Enxaguatório bucal de Chamomilla recutita (camomila): Preparo e aplicação na mucosite bucal. Tese (Título de Doutor em Ciências). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde08082011162436/publico/Fernandatitarelimeriziomartinsbraga.pdf>>. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-08082011-162436/ptbr.php>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Práticas integrativas e complementares. Plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. Brasília, p. 13, 2012. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília, p. 12, 2006. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf>.

BRATS. Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*, Ano VI, n. 18, 2018. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf>.

BRUNING, M. C. R., MOSEGUI, G. B. G., VIANNA, C. M. de M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012001000017>.

- BOS, R., WOERDENBAG, H. J., PRAS, N. Determination of valepotriates. *Journal of Chromatography*, v. 967, n. 1, p. 131-146, 2002. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13707/000626477.pdf?...1>>.
- BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regulatory situation of herbal medicines. A worldwide review, Geneva, 1998.
- BURTON, C., ANDERSON, N., WILDE, K., SIMPSON, C.R. Factors associated with duration of new antidepressant treatment: analysis of a large primary care database. *British Journal of General Practice*, v. 62, n. 595, p. 104-12, 2012. doi: 10.3399/bjgp12X625166. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/43510/27515>>.
- BUSTI, A. J. NUZUM, D. S. The mechanism of action for Valerian (*Valeriana officinalis*) in the treatment of insomnia. 2015. Disponível em: <<https://www.ebmconsult.com/articles/valerian-valeriana-officinalis-treating-insomnia-sleep>>.
- CALIXTO, J. B. Fitofármacos no Brasil: agora ou nunca! *Ciência hoje*, [S.l.], v. 21, n. 1.234, p. 26-30, 1997. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf>. Acesso em 23 de junho de 2022.
- CAMPOS, S. C., SILVA, C. G., CAMPANA, P. R. V., ALMEIDA, V. L. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 18, n. 1, p.373-382, 2016. https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_057.
- CAO, W., FANG, Z., HOU, G., HAN, M., XU, X., DONG, J., ZHENG, J. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China et al. O impacto psicológico da epidemia de COVID-19 em estudantes universitários na China. *Psychiatry Research*, v. 287, p. 1-5, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112934>.
- CARNEIRO, F. M., SILVA, M. J. P., BORGES, L., LALBERNAZ, L. C., COSTA, J. A. Tendências dos Estudos com Plantas Mediciniais no Brasil. *Revista Sapiência: sociedades, saberes e práticas educacionais*, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i1.1504>.
- CASTELLANOS, A. S. Q. "Comparación del efecto del extracto de Valeriana *prionophylla* Standl versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en hospital de cancerología Incan Guatemala." Guatemala, 2007.

CASTRO, G. L. G., MENDES, C. M. M., PEDRINI, A. C. R., GASPAR, D. S. M., SOUSA, F. C. F. Uso de Benzodiazepínicos como automedicação: consequências do uso abusivo, dependência, farmacovigilância e farmacoepidemiologia. *Revista Interdisciplinar*, v. 6, n. 1, 2013. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/43510/27515>>. Acesso em 22 de maio de 2022.

CHANDRASHEKHAR, V. M., RANPARIYA, V. L., GANAPATY, S., PARASHAR, A., Muchandi, A. A. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 127, p. 645– 651, 2010.

CHAPACAIS, G. F., ALBRECHT, P. A. C., BECKER, S. Z., AGATTI, S. W. Benzodiazepínicos: poderosos, populares e perigosos. *Farmacológica*, novembro de 2020. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/farmacologica/2020/11/11/benzodiazepinicos-poderosos-populares-e-perigosos/>>. Acesso em 20 de julho de 2022.

CHAVES, P. F. P., HOCAYEN, P. de A. S., DALLAZEN, J. L., WERNER, F. de P., LACOMINI, M., ANDREATINI, R., CORDEIRO, L. M. C. Chamomile tea: Source of a glucuronoxylan with antinociceptive, sedative and anxiolytic-like effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 164, p. 1 1675–1682, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.039>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181302034126X?via%3Dihub#!>>. Acesso em 29 de julho de 2022.

CORDEIRO, C. H. G., CHUNG, M. C., SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.15, n. 3, p. 272-278, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000300019>. Acesso em 13 de julho de 2022. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/6253/5544>>.

COSTA, C. O., BRANCO, J. C., VIEIRA, I. S., SOUZA, L. D. de M., SILVA, R. A. da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 68, n. 2, p. 92-100, 2019. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000232>.

DALGALARRONDO, P. A afetividade e suas alterações. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. (2ª. ed.). Porto Alegre: Artmed, 2008. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=459565063005>>. Acesso em 23 de maio de 2022.

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: DECS. 2022 ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2022. Disponível em: < <http://decs.bvsalud.org> >.

D'IPPOLITO, J. A. C., ROCHA, L. M., SILVA, R. F. Fitoterapia Magistral – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. Anfarmag, p. 194, 2005.

EMA – EMA European Union herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2015. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos-first-version_en.pdf>. Acesso em 16 de outubro de 2022.

EMA – EMA European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf>. Acesso em 13 de outubro de 2022.

ESCOP, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascículo 4. 1997.

FARAH, G. J., FERREIRA, G. Z., DANIELETTO-ZANNA, C. F., LUPPI, C. R. R, JACOMACCI, W. P. Assessment of *Valeriana officinalis* L. (valerian) for conscious sedation of patients during the extraction of impacted mandibular third molars: a randomized, split-mouth, double-blind, crossover study. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, v. 77, n. 9, 2019. DOI: 10.1016/j.joms.2019.05.003 Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1510-9826.pdf>>. Acesso em 18 de julho de 2022.

FAUSTINO, T. T., ALMEIDA, R. B., ANDREATÍNI, R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 4, p. 429-436, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010005000026>.

FELGENTREFF, F., BECKER, A., MEIER, B., BRATTSTRÖM, A. Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity. *Phytomedicine*, v. 19, p. 1216-1222, 2012. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1510-9826.pdf>>.

FERNANDES, M. A., RIBEIRO, H. K. P., SANTOS, J. D. M., MONTEIRO, C. F. de S., COSTA, R. dos S., SOARES, R. F. S. Prevalência dos transtornos de ansiedade como

causa de afastamento de trabalhadores. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. 5, p. 2344-5, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0953>

FERNÁNDEZ-SAN-MARTÍN, M. I., MASA-FONT, R., PALACIOS-SOLER, L., SANCHO-GÓMEZ, P., CALBÓ-CALDENTEY, C., FLORES-MATEO, G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Medicine*, v. 11, n. 6, p. 505-11, 2010. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.12.009. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215639.pdf> Acesso em 23 de junho de 2022.

FERNÁNDEZ, S., WASOWSKI, C., PALADINI, A. C., MARDER, M. Sedative and sleepenhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 77, p. 399–404, 2004. Disponível em:<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13707/000626477.pdf?...1>>.

GALINDO-VAZQUEZ, O., RAMÍREZ-OROZCO, M., COSTAS-MUÑIZ, R., MENDOZA-CONTRERAS, L. A., CALDERILLO-RUÍZ, G., MENESES-GARCÍA, A. Symptoms of anxiety and depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population. *Gaceta Médica de México*, v. 156, n. 4, p. 294-301, 2020. <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000399>.

GARCIA, S. C., LOPES, L. dos S., SCHOTT, K. L., BECK, S. T., POMBLUM, V.J. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 6, p. 393-40, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000600007>.

GONÇALVES, S., MARTINS, A. P. *Valeriana Officinalis*. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, v. 3, n. 2, p. 209-22, 2005. Disponível em: http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/451/cbf3_06.pdf?sequence=1. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215639.pdf>. Acesso em 13 de julho de 2022.

GRAZZIANO, E. da S., BIANCHI, E. R. F. Nível de Ansiedade de Clientes Submetidos a Cineangiocoronariografia e de seus Acompanhantes. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, v.12, n.2, p.168-74, 2004. Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/rlae/a/w8DNRJ9qRwNSkCwmVTdcDdL/?format=pdf&lang=pt>>

GUIMARÃES, A. M.V., NETO, A. C. da S., VILAR, A. T. S., ALMEIDA, B. G. da C., ALBUQUERQUE, C. M. F. de, FERMOSELLI, A. F. de O. Transtornos de ansiedade: um estudo de prevalência sobre as fobias específicas e a importância da ajuda psicológica. *Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 3, n. 1, p. 115-128, 2015.

- IASEVOLI, F., FORNARO, M., D'URSO, G., GALLETTA, D., CASELLA, C., PATERNOSTER, M., BUCCELLI, C., BARTOLOMEIS, A. de., and THE COVID-19 IN PSYCHIATRY STUDY GROUP. Psychological distress in patients with serious mental illness during the COVID-19 outbreak and one-month mass quarantine in Italy. *Psychological Medicine*, p. 1554-1556, 2020. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aopcambridgecore/content/view/2EAFCD33BCBCEF07176BBB7171AEA478/S0033291720001841a.pdf/psychological_distress_in_patients_with_serious_mental_illness_during_the_covid19_outbreak_and_onemonth_mass_quarantine_in_italy.pdf> jun. 2020>. Acesso em 23 de maio de 2022.
- KATZUNG, B. G., TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. Editora Artmed: Grupo A, p. 372, 514-515, 522, 2017. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>>. Acesso em 20 julho de 2022.
- KEEF, 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, *Phytomedicine*, v. 23, n. 14, p. 1699–1705, 2016. doi: 10.1016/j.phymed.2016.10.013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589135/pdf/nihms828231.pdf>>.
- LIMA, S. S., FILHO, R. de O. L., OLIVEIRA, G. A. L. de. Aspectos Farmacológicos da matricaria recutita (CAMOMILA) no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e sintomas depressivos. *Visão Acadêmica*, v. 20, n. 2, p. 59-67, 2019. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/66119/38597>>. Acesso em 22 de julho de 2022.
- LOPES, J. M., NASCIMENTO, F. B. R. do, BRAGA, A. O., JUNIOR, A. V. de B. S., ARAUJO, S. V. de L., LEITE, Y. K. de C. Uso elevado de psicofármacos durante a pandemia da COVID-19: uma análise a partir de levantamentos epidemiológicos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 8, p. 1-11, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31180>.
- LOPES, K. C. da S. P., SANTOS, W. L. dos. Transtorno de ansiedade. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 1, n. 1, p. 45-50, 2018.
- LORENZI, H., MATOS, A. F.J. *Plantas Medicinais no Brasil- Nativas e Exóticas*. 2 ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, p. 127, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20>

V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>. Acesso em 21 de julho de 2022.

MACÊDO, H. B. L. de. Abordagem fitoterápica da matricaria chamomilla (camomila) no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Cabedelo, PB, 2020.

Disponível

em:

<<https://www.iesp.edu.br/sistema/uploads/arquivos/publicacoes/abordagem-fitoterapica-da-matricaria-chamomilla-camomila-no-tratamento-do-transtorno-de-ansiedade-generalizada-autor-macedo-helter-bruno-lima-de-.pdf>>. Acesso em 29 de julho de 2022.

MANGOLINI, V. I., ANDRADE, L. H., WANG, YUAN-PANG. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil: uma revisão de literatura. Rev Med, v. 98, n. 6, p. 415-22, 2019. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i6p415-422>.

MARDER, M., VIOLA, H., WASOWSKI, C., FERNÁNDEZ, S., MEDINA, J. H., PALADINI, A. C. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, v. 75, p. 537–545, 2003.

Disponível

em:<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13707/000626477.pdf?...1>>.

MATRICARIA RECUTITA L. Jardim Botânico UTAD. Disponível em: <https://jb.utad.pt/especie/Matricaria_recutita>. Acesso em 21 de julho de 2022.

MEDEIROS, C. A. C. de, BEZERRA, J. J. L., SILVA, B. B. M. da, ALVES, F. R. S. Uso indiscriminado de plantas medicinais como recursos terapêuticos: Uma revisão. III

Conbracis,

2018.

Disponível

em:

<

<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/41459>>.

MEIRELLES, L. M. A., NETO, N. B. da S., OLIVEIRA, R. C. de S. Interações relacionadas ao uso de anticoagulantes orais. Boletim Informativo Geum, v. 7, n. 1, p. 40-46, 2016.

MORAIS, S. M., CAVALCANTI, E. S. B., COSTA, S. M. O., AGUIAR, L. A. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consume no Brasil. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, n. 1, p. 315-320, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000200023>. Disponível

em:

<<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>.

NASCIMENTO, V. A. do, SOUZA, I. D. de. Transtornos Mentais e Sociedade: Vãos e Desvãos do Sofrimento Psíquico em Perspectiva Multidisciplinar. Editora Científica, 2021. Disponível em:

<<https://repositorio.pgskroton.com/bitstream/123456789/33766/1/Transtornos%20mentais%20e%20sociedade.pdf>>.

NASCIMENTO, V. A. do., SOUZA, I. D. de, NASCIMENTO, V. A. do, THEODORO, Y. B., OLIVEIRA, E. B., TAIR, R. S. Saúde Mental na Contemporaneidade. Editora Científica, p. 25, 2021. Disponível em:

<<https://repositorio.pgskroton.com/bitstream/123456789/33766/1/Transtornos%20mentais%20e%20sociedade.pdf>>.

NASTASY. H., RIBEIRO, M., MARQUES, A. C. P. R. Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos. Associação Brasileira de Psiquiatria, 2002. Disponível em: <https://www.fmb.unesp.br/Home/ensino/Departamentos/Neurologia,PsicologiaePsiquiatria/ViverBem/Consenso_benzodiazepinicos.pdf>.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Produtos naturais como fontes de novos medicamentos nas quase quatro décadas de 01/1981 a 09/2019. *Journal of Natural Products*, v. 83, p. 770-803, 2020. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.

NICOLETTI, M. A., OLIVEIRA-JÚNIOR, M. A., BERTASSO, C. C., CAPOROSSI, P. Y., TAVARES, A. P. L. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, v. 19, n. 1/2, p. 32-40, 2007. Disponível em: <<https://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=222&path%5B%5D=210>>. Acesso em 23 de junho de 2022.

NOBREGA, J. C. da S., BATISTA, A. V. de A., SILVA, O. S. da, BELCHIOR, V. C. S. de, LACERDA, W. de A., BELCHIOR, S. M. S. de. Plantas medicinais no tratamento de ansiedade e depressão: Uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24024>.

WHO - WHO monographs selected medicinal plants. *Valerianae radix*. Geneva, 1999. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545178.pdf>> . Acesso em 19 de julho de 2022.

WHO - WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, 1999.

O`NARA, M., KIEFER, D., FARREL, K., KEMPER, K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine*, v. 7, p. 523-36, 1998.

STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine*, v. 1, p.91-99, 2000.

OTA, M., NI, H., MAKI, Y., KATO, D., MORIGUCHI, S., NAKAYAMA, S., OIWA, Y., ISHIUCHI, K., MAKINO, T. Binding activity of *Valeriana fauriei* root extract on GABA_A receptor flunitrazepam sites and distribution of its active ingredients in the brain of mice – A comparison with that of *V. officinalis* root. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 278, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114262>. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez28.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S037887412100489X?via%3Dihub>>.

PASSOS, A. M., ALEXANDRE, R. F., SANDER, R., JACQUES, A., CARLOTO, M. S., SIMÕES, C. M. O., SPADA, C. Potenciais Interferências nos Resultados de Exames Laboratoriais Causadas pelo Uso de Plantas Medicinais por Pacientes HIV+ e/ou com AIDS. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 28, n. 1, p. 196-202, 2009. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/2/LAJOP_28_2_1_5_9182586877.pdf>.

PATOCKA, J., JAKL, J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of Applied Biomedicine*, v. 8, p. 11-18, 2010. DOI: 10.2478/v10136-009-0002-z. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1510-9826.pdf>>. Acesso em 18 de julho de 2022.

PAULA, K. B. da S. de, CRUZ-SILVA, C. T. A. da. Formas de uso medicinal da babosa e camomila pela população urbana de Cascavel, Estado do Paraná. , *Acta Scihealthsci*, Maringá, v. 32, n. 2, p. 169-176, 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/47334568_Formas_de_uso_medicinal_da_babosa_e_camomila_pela_populacao_urbana_de_Cascavel_Estado_do_Parana_Medicinal_use_of_the_Aloe_and_Chamomile_for_the_urban_population_of_Cascavel_Parana_State>.

<<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>. Acesso em 21 de julho de 2022.

PDR. *Valeriana officinalis* L. Physicians Desk Reference For Herbal Medicines. 2nd ed. Medical Economics, 2000.

PESSOLATO, J. P., RODRIGUES, S. de P., SOUZA, D. A., BOIATI, R. F. Avaliação do consumo de *Valeriana* e *Passiflora* durante pandemia COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 5589-5609, 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n2-126.

PETRONILHO, S. L. Caracterização da fracção sesquiterpénica de populações de camomila (*Matricaria recutita* L.). 2008. Disponível em : <<https://ria.ua.pt/bitstream/10773/3161/1/2008001553.pdf>>.

POYARES, D., PINTO JR, L. R., TAVARES, S., BARROS-VIEIRA, S. Hipnoindutores e Insônia. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 27, p. 2-7, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500002>.

QUEIROZ, M. B. R. Desenvolvimento e estudo da estabilidade de gel com extrato de *Matricaria recutita* (L.) e avaliação da atividade antiinflamatória tópica comparada com gel de diclofenaco sódico. Dissertação (Título de Mestre em Ciências da Saúde), Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, 2008. Disponível:

<https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/1896/1/2008_MariaBernadeteRQueiroz.pdf>. Disponível em:

<<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>. Acesso em 21 de julho de 2022.

RAVINDRAN, L. N., STEIN, M. B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J. Clin Psychiatry*, v. 71, n. 7, 2010. Disponível: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.10r06218blu>. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/43510/27515>>. Acesso em 23 de maio de 2022.

ROCHA, N. A., SOUSA, W. da S., SIQUEIRA, L. G. C., MOURÃO, P. S., SILVA, M. K. da., NOLETO, L. F. G., NASCIMENTO, M. O. C., OLIVEIRA, M. L. de., MORAIS, B. C., UCHÔA, V. T. Uma revisão bibliográfica sobre a utilização da Camomila (*Matricaria recutita* L.) no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 5, p. 1-11, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28680>. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28680/24861>>. Acesso em 22 de julho de 2022.

ROH, D., JUNG, J. H., YOON, K. H., LEE, C. H., KANG, L. Y., LEE, S., SHIN, K., KIM, D. H. Valerian extract alters functional brain connectivity: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*, v. 33, p. 939–948, 2019. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1510-9826.pdf>>. Acesso em 18 de julho de 2022.

- RUSSOWSK, D. Produção de valepotriatos em culturas líquidas de plantas de valeriana *glechomifolia meyer* (Valerianaceae). Porto Alegre, 2007. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13707/000626477.pdf?...1>>.
- SÁ, R. M. B., MOTTA, L. B., OLIVEIRA, F. J. Insônia: prevalência e fatores de risco relacionados em população de idosos acompanhados em ambulatório. *Revista brasileira de geriatria e gerontologia*, v. 10, n. 2, p. 2017-230, 2007. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2007.10027>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbpg/a/8Qw8jDHHG4g8YdmCvhcsM9s/?lang=pt>>. Acesso em 29 de julho de 2022.
- SAMPAIO, L. R., OLIVEIRA, L. de, PIRES, M. F. D. N. Empatia, depressão, ansiedade e estresse em Profissionais de Saúde Brasileiros. *Ciências Psicológicas*, v. 14, n. 2, p. 1-16, 2020. DOI: <https://doi.org/10.22235/cp.v14i2.2215>.
- SANSONE, R. A., SANSONE, L. A. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innovations in Clinical Neuroscience*, v. 9, n. 4-5(5-6), p. 41-6, 2012. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398686/pdf/icns_9_5-6_41.pdf>. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/43510/27515>>. Acesso em 23 de maio de 2022.
- SANTANA, G. S., SILVA, A. M. O uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade. III Simpósio de Assistência Farmacêutica, 2015. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF009_15.pdf>.
- SANTOS, M. S., FERREIRA, F., CUNHA, A. P., CARVALHO, A. P., RIBEIRO, C. F., MACEDO, T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract, involvement of the GABA carrier. *Archives of international pharmacodynamics*, v. 327, p. 220–231, 1994.
- SANTOS, M. S., FERREIRA, F., CUNHA, A. P., CARVALHO, A. P., MACEDO, T. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Medica*, v. 60, n. 3, p. 278–279, 1994. DOI: 10.1055/s-2006-959476.
- SANTOS, R. L., GUIMARÃES, 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*, v. 13, n. 4, p.486-491, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbpm/a/ZBKcPvMgQ4LTN8KRbsdGxjj/?format=pdf&lang=pt>>.
- SECCHI, P., VIRTUOSO, S. O efeito da valeriana no tratamento da insônia. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 13, n. 1, p. 85-107, 2012. DOI:

<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v13i1.30025>. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215639.pdf>. Acesso em 23 de junho de 2022.

SEGAL, R., PILOTE, L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Canadian Medical Association Journal*, v. 174, n. 9, p. 1281-2, 2006. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/2/LAJOP_28_2_1_5_9182586877.pdf>.

<<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/MonografiaCamomila.pdf>>. Acesso em 23 de julho de 2022.

SILVA, A. L. Quantificação de valepotriatos em espécies de *Valeriana* e em cultura de calos e suspensões celulares de *Valeriana glechomifolia* Meyer. Dissertação de Mestrado, Brasil, 2001. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13707/000626477.pdf?...1>>.

SILVA, E. L. P. da., SOARES, J. C. F., MACHADO, M. J., REIS, I. M. A., COVA, S. C. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, 2020. DOI:10.34117/bjdv6n1-226.

SILVA, L. A. Análise química de espécies de *Valeriana* brasileiras. Porto Alegre, 2009. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/18403/000723661.pdf?sequence=1>>.

SILVA, S. T. da., SILVA, J. E. de S. Benefícios das plantas medicinais no tratamento da ansiedade e depressão. *Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas* 2, ed. Atena, cap. 4, p. 31-39, 2021.

SILVEIRA, P. F. da., BANDEIRA, M. A. M., ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista brasileira de farmacognosia*, v. 18, n. 4, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>.

SINGH, O., KHANAM, Z., MISRA, N., SRIVASTAVA, M. K. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacognosy Rev.* v. 5, n. 9, p. 82-95, 2010. DOI: 10.4103/0973-7847.79103. Disponível em: <<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%2C%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>. Acesso em 21 de julho de 2022.

SOLDATELLI, M. V., RUSCHEL, K., ISOLAN., T. M. P. *Valeriana officinalis*: uma alternativa para o controle da ansiedade odontológica? *Stomatos*, v. 16, n. 30, p. 89-97, 2010. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-44422010000100011>.

SOUSA, F. C. F., MELO, C. T. V., CITÓ, M. C. O., FÉLIX, F. H. C., VASCONCELOS, S. M. M., FONTELES, M. M. F., FILHO, J. M. B., VIANA, G. S. B. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 4, p. 642-654, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400023>.

SOUSA, L. P. da C. de, VEDANA, K. G. G., MIASSO, A. I. Adesão ao tratamento medicamentoso por pessoas com transtorno de ansiedade. *Revista Cogitare Enfermagem.*, v. 21, n. 1, p. 01-11, 2016. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/43510/27515>>.

SOUZA, A. E. C., ITANO, L. S. C., RODRIGUES, R. M. dos S., PEREIRA, R. P., BARBOSA, F. K. Os efeitos dos antidepressivos no organismo. VIII Mostra de Trabalhos Acadêmicos do UNILUS, nov. 2014. Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/343/u2015v12n28e343>>.

Acesso em 17 de outubro de 2022.

SOUZA, M. F. B. Plantas medicinais com potencial terapêutico ansiolítico no Brasil: uma revisão integrativa. Sinop, Mato Grosso, 2019. Disponível em: <<https://bdm.ufmt.br/bitstream/1/1251/1/TCC-2018-MARA%20FERNANDA%20BENTO%20SOUZA.pdf>>.

STALLINGS, A. F., LUPO, M. P. Practical Uses of Botanicals in Skin Care. *The Journal Clinical and Aesthetic Dermatology*. v. 2, n. 1, p. 36-40, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958188/pdf/jcad_2_1_36.pdf >. Disponível em:

<<https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/298/1/ALVES%20R.%20V.%20%20Matricaria%20recutita%20L.%20%28Camomila%29%20Planta%20Medicinal%20ou%20Fitoter%C3%A1pico.pdf>>. Acesso em 21 de julho de 2022.

STEIN, M. B., CANTRELL, C. R., SOKOL, M. C., EADDY, M. T., SHAH, M. B. Antidepressant adherence and medical resource use among managed care patients with anxiety disorders. *Psychiatric Services*, v. 57, n. 5, p. 673-680, 2006.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.57.5.673>. Disponível em:

<<https://ps.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/ps.2006.57.5.673>>.

TRIVELLA, D. B. B., BRUDER, M. C. P., OLIVEIRA, F. C. B., PORCARO, R., RUSTIGUEL, J. K., RIBEIRO, L. B., FELÍCIO, R. de., CUNHA, M. G. da., NASCIMENTO, A. F. Z., ZERI, A. C. M., PESSA, L. R., MASCARELLO, A., GUIMARÃES, C. R. W., AZEVEDO, H.; PERFEITO, M. L. G., PAGANI, E., ROPKE, C. D. Descoberta de fármacos a partir de produtos naturais e a abordagem Molecular POWER HOUSE (MPH). *Revista Fitos*. Rio de Janeiro, p. 176-192, 2022.

UFJF. Programa de plantas medicinais e terapias não-convencionais. *Fitoterapia*. Junho de 2010. Disponível em:

<<https://www.ufjf.br/proplamed/atividades/fitoterapia/>>.

VALERIANA OFFICINALIS L. Jardim botânico UTAD. Disponível em: <https://jb.utad.pt/especie/Valeriana_officinalis>. Acesso em 20 de julho de 2022.

VALERIANA. Horto didático de plantas medicinais do HU/CCS. 2020. Disponível em: <<https://hortodidatico.ufsc.br/valeriana/>>. Acesso em 20 de julho de 2022.

VALERIANE® NIKKHO. Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda. Bulário eletrônico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junho de 2022. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VALERIANE>>. Acesso em 19 de julho de 2022.

VANCONCELOS, J., VIEIRA, J. G. de P., VIEIRA, E. P. de P. Plantas Tóxicas: Conhecer para Prevenir. *Revista Científica da UFPA*, v. 7, n. 01, p. 1-10, 2009. Disponível em:

<<http://www.gege.agrarias.ufpr.br/plantastoxicas/textos/euphorbia%20milii.pdf>>.

VEIGA JUNIOR, V. F., PINTO, A. C., MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura ?. *Química Nova*, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>>.

VIDAL, R. J. L., TOLEDO, C. E. M de. Valeriana officinalis L., No tratamento da insônia e ansiedade. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 9, n.1, p.78-83, 2014-2015. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215639.pdf>.

VORBACH, E. U., GORTELMEYER, R., BRUNING, J. Therapy of insomnia: The efficacy and tolerability of valerian. *Psychopharmakotherapie*. Stuttgart, v. 3, p. 109–115, 1996.

WASOWSKI, C., MARDER, M., VIOLA, H., MEDINA, J. H., PALADINI, A. C. Isolation and identification of 6- methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABA receptors. from *Valeriana wallichii* D.C. *Planta Medica*, v. 68, p. 934-936, 2002.

Disponível

em:<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13707/000626477.pdf?...1>>.

WHITEFORD, H. A., DEGENHARDT, L., REHM, J., BAXTER, A. J., FERRARI, A. J., ERSKINE, H. E., CHARLSON, F. J., NORMAN, R. E., FLAXMAN, A. D., JOHNS, N., BURSTEIN, R., MURRAY, C. J., VOS, T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, v. 382, n. 9904, p. 1575-1586, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400018>>.

WHO. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>>.

YUAN, CHUN-SU., MEHENDALE, S., XIAO, Y., AUNG, H. H., XIE, JING-TIAN., ANGLEE, M. K. The Gamma-Aminobutyric Acidergic Effects of Valerian and Valerenic Acid on Rat Brainstem Neuronal Activity. *Anesthesia & Analgesia*, v. 98, n. 2, p. 353-358, 2004. doi: 10.1213/01.ANE.0000096189.70405.A5.