



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – MODALIDADE LICENCIATURA**

Rodrigo Francisco de Sousa

**ANSIEDADE: ASPECTOS GERAIS, TRATAMENTOS E *SCREENING* DE PLANTAS
COM POTENCIAL ANSIOLÍTICO**

**Picos
2014**

Rodrigo Francisco de Sousa

**ANSIEDADE: ASPECTOS GERAIS, TRATAMENTOS E *SCREENING* DE PLANTAS
COM POTENCIAL ANSIOLÍTICO**

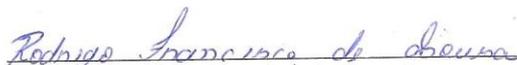
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador (a): Dra. Iana Bantim Felício Calou

**Picos
2014**

Eu, **Rodrigo Francisco de Sousa**, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo discriminada, de minha autoria, em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Picos-PI, 07 de julho de 2014.


Assinatura

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

S725a Sousa, Rodrigo Francisco de,.
Ansiedade: aspectos gerais, tratamentos e "screening"
de plantas com potencial ansiolítico / Rodrigo Francisco de
Sousa. – 2014.
CD-ROM : il; 4 ¾ pol. (47 p.)

Monografia(Licenciatura em Ciências Biológicas) –
Universidade Federal do Piauí. Picos-PI, 2014.
Orientador(A): Profa. Iana Bantinm Felício Calou

1.Ansiedade. 2.Plantas Medicinais. 3.Propriedades
Ansiolíticas. I. Título.

CDD 581.634

Rodrigo Francisco de Sousa

**ANSIEDADE: ASPECTOS GERAIS, TRATAMENTOS E SCREENING DE PLANTAS
COM POTENCIAL ANSIOLÍTICO**

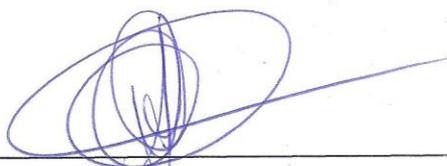
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovado em 27 / 06 / 2014

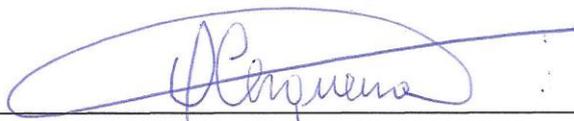
BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Iana Bantim Felício Calou – Orientadora
Universidade Federal do Piauí



Profa. Dra. Ana Carolina Landim Pacheco – Membro
Universidade Federal do Piauí



Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira – Membro
Universidade Federal do Piauí

Dedico este trabalho a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino e meu guia na grande jornada da vida; a minha mãe, Rosa Maria de Sousa, e minha irmã Lorrana F. Sousa Costa, por serem as pessoas mais importantes de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos serão, nesse momento, minha pequena contribuição àqueles que de forma direta ou indireta me ajudaram a construir este trabalho; pequena pelo fato de que este trabalho é, para mim, mais que um trabalho de conclusão de curso a que um estudante é submetido, é o resultado de uma formação acadêmica intensa e gratificante, é a concretização de um sonho.

Agradeço a Deus pela oportunidade e pelo privilégio que me foi dado, o de concluir este trabalho, por ter me ajudado nesta conquista, ter estado comigo em todos os momentos, me guiando sempre pelos melhores caminhos e não ter deixado as dificuldades me abalar.

À minha família, pela fé e confiança demonstrada; pelo incentivo e colaboração, principalmente nos momentos de dificuldade. Em especial à minha mãe, Rosa Maria de Sousa e a minha irmã, Lorrana Felícia, pelo amor incondicional, por serem a minha fortaleza durante os momentos difíceis e por terem me ajudado tanto na conclusão dessa etapa de minha vida. AMO MUITO VOCÊS, FAMÍLIA!

À minha orientadora Prof. Dra. Iana Bantim Felício Calou, pela confiança depositada em mim para realizar esse trabalho, por sua generosidade e paciência infinita para comigo e dedicação na orientação dessa monografia.

Aos professores do curso que exigiram de mim a dedicação aos estudos e que me fizeram compreender o real valor do conhecimento não só para a realização profissional, mas também para a vida. Em especial às professoras Dra. Ana Carolina Landim Pacheco e Dra. Ana Paula Peron, pela amizade e as palavras amigas que me deram nos momentos que precisei, por estarem sempre presentes quando busquei nelas um conselho amigo.

Aos meus amigos de longa data, pela amizade incondicional, por estarem comigo em todos os momentos de minha vida e que sempre torceram pela minha felicidade. Aos amigos feitos durante esses anos de curso pelas palavras de carinho e incentivo nas horas difíceis, pelo auxílio nos trabalhos e dificuldades e, principalmente, por estarem comigo nesta caminhada tornando-a mais fácil e agradável, pelos momentos de aprendizagem constante e pela amizade solidificada, que, certamente, se eternizará.

A vocês todos, meu MUITO OBRIGADO!

“Vale a pena a tentativa e não o receio
Vale a pena confiar e nunca ter medo
Vale a pena encarar e não fugir da realidade
Ainda que eu fracasse, vale a pena lutar
Vale a pena discordar do melhor amigo e não apoiá-lo em suas atitudes erradas
Vale a pena corrigi-lo
Vale a pena encarar-me no espelho e ver se estou certo ou errado
Vale a pena procurar ser o melhor e aí...
Vale a pena ser o que for
Enfim
Vale a pena viver a vida, já que a vida não é tudo que ela pode nos dar
Mas sim tudo o que podemos dar por ela.”

(Autor desconhecido)

RESUMO

Entre as doenças mentais que afligem a população atualmente, a ansiedade é a mais prevalente, sendo o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em todo o globo. Estima-se que 10-30% da população mundial sofra dessa enfermidade. Essa doença se manifesta por sensações de mal-estar psíquico, traduzidos por uma variedade de perturbações somáticas relacionadas à hiperatividade autonômica, como: palpitação, taquicardia, sudorese, tremores, hipersecreção gástrica, aumento da motilidade intestinal, sensação de falta de ar e sufocação acompanhada de hiperventilação e parada respiratória. Sua etiologia ainda não está completamente compreendida, entretanto sabe-se que muitos são os sistemas neuroanatômicos e funcionais que estão associados à neurobiologia da ansiedade, tais com regiões corticais, que apresentam estruturas que reconhecem e avaliam ameaças em potencial e o sistema límbico, responsável por produzir os componentes afetivos do estímulo, e consequentemente, ativar os sistemas endócrino e autônomo. A indústria farmacêutica dispõe hoje de um grande arsenal terapêutico para a ansiedade, não obstante, sua maioria é constituída por fármacos que atuam de forma poderosa sobre o Sistema Nervoso Central gerando inúmeros efeitos adversos em seus usuários. Neste contexto, a busca de alternativas mais seguras e efetivas encontra nas plantas medicinais uma fonte promissora. Atualmente existe uma grande variedade de plantas usadas com esse propósito, onde a maioria delas já passou por testes pré-clínicos, no entanto estes devem ser complementados com testes clínicos a fim de atestar a segurança e a eficácia das mesmas. Entre as plantas ansiolíticas merece destaque a *Piper methysticum* G. Forster, popularmente conhecida como kava-kava e as plantas do gênero *Passiflora*, pois já são bastante utilizadas e têm eficácia comprovadas. Para o *screening* de plantas ansiolíticas, geralmente são realizados testes em modelos animais de ansiedade, que, a despeito de não apresentarem todos os aspectos envolvidos na complexa psicofisiologia da doença, ajudam a identificar parâmetros que representam medo/ansiedade nos animais. Assim, considerando a ansiedade e todas as suas nuances, esse trabalho se consiste de uma revisão de literatura sobre os pontos mais relevantes da doença, desde sua fisiopatologia, passando pelos tratamentos atuais até as perspectivas de novas abordagens terapêuticas advindas das plantas medicinais.

Palavras-chave: Ansiedade, Plantas medicinais, Propriedades ansiolíticas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Camundongo no teste da movimentação espontânea.....	21
Figura 2	Avaliação da coordenação motora de camundongos no aparelho <i>rota rod</i> ..	22
Figura 3	Labirinto de cruz elevado (<i>Plus maze</i>) para camundongos.....	23
Figura 4	Animal no teste do campo aberto.....	24
Figura 5	Roedor no teste da placa perfurada (<i>Hole board</i>).....	25
Figura 6	Fotografias exemplificando comportamentos sociais usualmente observados em estudos sobre memória de reconhecimento social.....	26
Figura 7	Caixa claro/escuro.....	27
Figura 8	Ramo de <i>Aloysia polystachya</i>	28
Figura 9	Fruto de <i>Aniba riparia</i>	29
Figura 10	Raízes de <i>Panax quinquefolium</i>	30
Figura 11	Aspecto geral e fruto de <i>Protium heptaphyllum</i>	31
Figura 12	Flor e aspecto geral de árvore do gênero <i>Erythrina</i>	32
Figura 13	Folhas de <i>Ginkgo biloba</i>	33
Figura 14	Flores e cabeças de flores secas da planta <i>Matricaria recutita</i>	34
Figura 15	Folhas e raízes de <i>Piper methysticum</i>	35
Figura 16	Aspecto geral e flores de <i>Valeriana officinalis</i>	36
Figura 17	Alguns aspectos de plantas do gênero <i>Passiflora</i>	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	17
4.1 Ansiedade	17
4.1.1 Fisiopatologia da ansiedade	17
4.1.2 Tratamento para a ansiedade	18
4.2 Modelos animais para teste da atividade ansiolítica de plantas medicinais	20
4.2.1 Teste da movimentação espontânea	21
4.2.2 Teste da barra giratória <i>rota rod</i>	22
4.2.3 Teste de potencialização do tempo de sono induzido por barbitúricos	22
4.2.4 Teste do labirinto em cruz elevado (<i>Plus maze</i>)	23
4.2.5 Teste do campo aberto	24
4.2.6 Teste da placa perfurada (<i>Hole board</i>).....	25
4.2.7 Teste da interação social	25
4.2.8 Teste da caixa claro/escuro	26
4.3 Plantas com potencial ansiolítico	27
4.3.1 <i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae).....	28
4.3.2 <i>Aniba riparia</i> (Nees) Mez (Lauraceae).....	29
4.3.3 <i>Panax quinquefolium</i> L. (Apiaceae)	29
4.3.4 <i>Protium heptaphyllum</i> (Aubl.) March (Burseraceae).....	30
4.3.5 <i>Erythrina velutina</i> Willd. e <i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth. (Fabaceae)	31
4.3.6 <i>Ginkgo biloba</i> L. (Ginkgoaceae).....	32
4.3.7 <i>Matricaria recutita</i> L. (Asteraceae)	34
4.3.8 <i>Piper methysticum</i> G. Forster (Piperaceae).....	35
4.3.9 <i>Valeriana officinalis</i> L. (Valerianaceae).....	36
4.3.10 Plantas do gênero <i>Passiflora</i>	37
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	41

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

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

O termo ansiedade provém do grego *Anshein*, que significa oprimir, sufocar. Angústia ou ansiedade são termos correlatos, que exprimem a experiência subjetiva e são sempre associadas a manifestações de sintomas corporais. Esse transtorno acompanha a maior parte das pessoas no processo existencial. Ao sentirem algum sofrimento físico e/ou mental, que exija mudança na vida cotidiana provocando aumento inesperado ou previsto de tensão e desprazer. Pode desenvolver-se em qualquer situação, seja real ou imaginária, quando a ameaça é grande para ser ignorada, dominada ou descarregada (BARROS et al., 2003).

É crescente a demanda por tratamentos para a ansiedade uma vez que os tratamentos atualmente disponíveis apresentam vários efeitos colaterais para seus usuários (ARGYROPOULOS; NUTT, 1999). Neste contexto, as plantas medicinais emergem como uma forma promissora de tratamento dessa patologia (CALIXTO, 2001).

Para a avaliação das propriedades ansiolíticas das plantas medicinais usualmente são realizados testes em modelos animais de ansiedade. Em tais modelos, os animais são comumente expostos a estímulos externos (exteroceptivos) ou internos (interoceptivos) capazes de causar ansiedade em humanos ou comportamentos defensivos em animal. Respostas produzidas por tais estímulos e que são antagonizadas por ansiolíticos são interpretadas como análogas à ansiedade (LACERDA, 2006).

Trabalhos que objetivam o esclarecimento da ansiedade, seus tratamentos e perspectivas são importantes devido ao caráter de crescimento inexorável no número de pessoas acometidas pela mesma. Além disso, ao delimitar o tema dessa revisão de literatura, levou-se em consideração a grande relevância em compreender todos os aspectos envolvidos nessa desordem psiquiátrica, para que assim se possa oferecer informações mais objetivas às pessoas que convivem diariamente com esse problema, assim como para aqueles que desejem trabalhar na busca por tratamentos mais efetivos e seguros para a ansiedade. Desse modo, esse trabalho de revisão surge como uma ferramenta de ajuda para a pesquisa rápida e esclarecedora do assunto, além de servir como incentivo ao desenvolvimento e disseminação de trabalhos de natureza parecida.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura sobre aspectos mais relevantes da ansiedade, dos seus tratamentos e das perspectivas de novas abordagens terapêuticas advindas das plantas medicinais.

2.2 Objetivos Específicos

- ❖ Revisar os aspectos gerais da ansiedade e suas várias formas de tratamento;
- ❖ Descrever os principais testes usados na avaliação de plantas ansiolíticas;
- ❖ Reunir as principais plantas com potencial ansiolítico;
- ❖ Fornecer aos pesquisadores informações rápidas e úteis acerca da ansiedade a fim de facilitar a pesquisa sobre esse assunto.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

O estudo foi realizado entre o período de 04 de junho de 2013 a 30 de maio de 2014, através de uma pesquisa bibliográfica, considerando a relevância do tema. Para que a mesma fosse desenvolvida de forma esclarecedora, confiável e completa, todos os recursos disponíveis foram usados. Assim, os bancos de dados pesquisados a partir de 1955 até os dias atuais foram *Lilacs-Bireme* (bancos de dados sobre a América-Americana da Saúde e Ciências Biológicas), MEDLINE / *Index Medicus* (*Medical Literature Analysis and Retrieval Sistema Online*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), *PubMed* (mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina), BDTD (Biblioteca Digital Brasileiro de Teses e Dissertações), *ScienceDirect*, além de livros de referencia na área. Os termos chaves empregados para busca foram: Ansiedade, atividade sedativa e ansiolítica, tratamentos para ansiedade, fármacos ansiolíticos, plantas medicinais, plantas ansiolíticas e modelos experimentais de ansiedade. Os equivalentes a esses termos em inglês também foram usados como termos chaves.

Durante a realização do trabalho foram selecionados múltiplos documentos e artigos compreendendo os diversos aspectos envolvidos direto ou indiretamente com a ansiedade, seus tratamentos, as plantas com potencial ansiolítico e os testes usados na avaliação de atividade sedativa e ansiolítica. Entre os documentos selecionados estão incluídos trabalhos originais e de revisão, escritos em português ou inglês, compreendendo assim, oitenta e seis artigos, sete livros, quatro dissertações e uma tese.

REVISÃO DE LITERATURA

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Ansiedade

A ansiedade é definida como a emoção inerente ao comportamento de avaliação de risco que é evocada em momentos em que o perigo é incerto e há a iminência de uma ameaça real ou em potencial ou frente à proximidade com algo desconhecido ou de caráter estranho (GRAEFF, 2007). Trata-se de um sentimento vago e desagradável de medo e apreensão que é caracterizado por tensão, falta de conforto e intensa aflição (CASTILLO et al., 2000). Esses fatores levam a uma evasão considerável em diversos momentos e segmentos da esfera social (MULULO et al., 2012).

A ansiedade está associada a baixos níveis de qualidade de vida, bem como a notórias deficiências sociais, educacionais e ocupacionais (MULULO et al., 2012), além disso os pacientes portadores de tal transtorno apresentam uma menor produtividade, maior morbidade e mortalidade, e taxas mais elevadas de comorbidade (MENEZES et al., 2007). Quando seus sintomas se tornam exagerados, desproporcionais em relação aos estímulos ansiogênicos, o quadro de ansiedade é então reconhecido como patológico (ALLEN et al., 1995).

A desordem da ansiedade é considerada a doença mental mais comum em todo o mundo, sendo pois o diagnóstico psiquiátrico mais corrente em todo o globo, afligindo entre 10-30% da população (BADGUJAR; SURANA, 2010; NETTO et al., 2009).

O transtorno da ansiedade é considerado um significativo problema de saúde pública, acometendo um vasto segmento da população e ocasionando grandes gastos relacionados direta ou indiretamente com os cuidados inerentes à doença (BALLENGER, 2000). Nos Estados Unidos, por exemplo, os gastos com transtornos da ansiedade representam 31,5% do valor total do gasto com tratamentos de doenças mentais e 47,3% do custo indireto de doenças mentais (LYDIARD, 2000; DE VANE et al., 2005).

4.1.1 Fisiopatologia da ansiedade

A ansiedade é expressa organicamente por sensação de mal-estar psíquico, traduzido por uma variedade de perturbações somáticas relacionadas à hiperatividade autonômica, como: palpitação, taquicardia, sudorese, tremores, hipersecreção gástrica, aumento da motilidade intestinal, sensação de falta de ar e sufocação acompanhada de hiperventilação e

parada respiratória (BARROS et al., 2003; DE ABREU; CORDIOLLI, 1996; GRAEFF, 1999).

É uma desordem psiquiátrica cuja etiologia ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que as emoções, tanto as dentro do quadro da normalidade como as patológicas, manifestam-se em diferentes domínios psicológicos (cognitivo, afetivo, comportamental) e fisiológicos (neurovegetativo, neuroendócrino) (GRAEFF, 2007). Muitos são os sistemas neuroanatomicos e funcionais que estão associados à neurobiologia da ansiedade, tais com regiões corticais, que apresentam estruturas que reconhecem e avaliam ameaças em potencial e o sistema límbico, responsável por produzir os componentes afetivos do estímulo, e conseqüentemente, ativando os sistemas endócrino e autônomo (KUHAR, 1996; KIM; GORMAN, 2005).

Por meio de pesquisas realizadas com animais foi possível indicar que estados similares aos da ansiedade são mediados por estruturas como a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal, o *locus coeruleus* e a matéria cinzenta periaquedutal (NARDI et al., 2012).

Pelo menos três sistemas de neurotransmissores centrais – noradrenérgico, serotoninérgico e GABAérgico (GABA) – estão envolvidos na neurobiologia da ansiedade, tal afirmação se dá pelo fato de que esses sistemas são profundamente afetados por compostos farmacológicos que apresentam ação ansiolítica (NARDI et al., 2012).

Além destes, evidências atuais apontam o envolvimento de outros sistemas atuando na fisiopatologia do transtorno da ansiedade, como o glutamatérgico e as vias neuroendócrinas (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e o fator de liberação de corticotrofina) (KENT et al., 2002; KIM; GORMAN, 2005).

No que concerne ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode-se dizer que este apresenta um efetivo envolvimento nos processos ansiogênicos, pois o eixo HPA bem como o eixo simpático-adrenal são ativados pela ansiedade antecipatória. No quadro de ansiedade aguda, a ativação do eixo HPA também ocorre, embora de modo adaptativo, enquanto que na condição de ansiedade crônica há uma ativação a longo prazo do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (GRAEFF, 2007).

4.1.2 Tratamento para a ansiedade

No decorrer dos últimos anos, tem-se presenciado uma notória demanda aos tratamentos farmacológicos dos transtornos da ansiedade. Segundo Argyropoulos et al. (2000), os principais grupos de fármacos usados para tratar esse distúrbio são:

benzodiazepínicos, buspirona, barbitúricos (hoje obsoletos), fármacos antagonistas dos receptores *beta*-adrenérgicos (propranolol, por exemplo), zolpidem e fármacos variados, como hidrato de cloral, meprobamato e metaquala.

De acordo com Rang et al (2008), deve ser enfatizado que o tratamento dos transtornos da ansiedade, em geral, envolve abordagens psicológicas, assim como o tratamento com medicamentos. É importante ressaltar que outros tipos de fármacos, além dos acima citados, costumam ser usados para o tratamento da ansiedade, como os antidepressivos e, por vezes, os antipsicóticos, além de tratamentos com fitoterápicos (ANDREATINI et al., 2001).

Até a década de 1960 os barbitúricos foram o maior grupo de hipnóticos e sedativos em uso clínico, eles têm atividade depressora sobre o sistema nervoso central, produzindo efeitos semelhantes aos dos anestésicos inalatórios, também têm a capacidade de aumentar a ação de GABA. No entanto, se administrados em grandes doses provocam depressão respiratória e cardiovascular, levando o paciente a óbito, sendo esta uma das principais razões pela qual hoje são pouco usados como ansiolíticos e hipnóticos. Além destes perigosos, os barbitúricos induzem alto grau de tolerância e dependência (RANG et al., 2008).

Os benzodiazepínicos (BZD) compõem a classe mais importante no tratamento dos estados de ansiedade (RANG et al., 2008). A atividade ansiolítica dos BZD se deve a sua ligação com receptores próprios (receptores BZD ou ω) localizados no complexo receptor BZD/receptor GABA_A/canal de cloro, facilitando a ação do GABA que é um importante e abundante neurotransmissor inibitório no sistema nervoso dos mamíferos, possibilitando assim, a hiperpolarização celular pelo aumento do influxo de Cl⁻, ocasionando efeitos inibitórios no sistema nervoso (ANDREATINI et al., 2001; ROSENBAUM, 2005). No entanto, embora os benzodiazepínicos apresentem conhecidos benefícios, seus efeitos colaterais são proeminentes, incluindo sedação, amnésia anterógrada, prejuízos de cognição e funções motoras hábeis, além de provocarem tolerância e dependência (BADGUJAR; SURANA, 2010; BALDESSARINI, 2001; STAHL, 2000).

A buspirona, por sua vez, é a primeira de uma classe de drogas ansiolíticas, as azapironas, sendo o único fármaco dessa classe comercializado no Brasil. Duas hipóteses têm sido propostas com o objetivo de elucidar seu mecanismo de ação, ambas se devem ao fato de sua ação como agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}: (1) atuação nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (auto-receptores), diminuindo a frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico; e (2) atuação como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos, competindo com a serotonina por esses receptores e,

consequentemente, diminuindo sua ação (ANDREATINI et al., 2001). Este fármaco, diferente dos benzodiazepínicos, é desprovido dos riscos de dependência, entretanto tem um espectro de eficácia mais limitado e um retardo no início de ação quando comparado com os outros tratamentos. Os principais efeitos adversos derivados do uso de buspirona são náuseas, vertigem, cefaléia e, ocasionalmente, nervosismo e excitação (SCHMITT, 2005; ANDREATINI et al., 2001).

Segundo Rang et al (2008), o tratamento para a ansiedade a base de antagonistas dos receptores *beta*-adrenérgicos são usados principalmente para diminuir os sintomas físicos de ansiedade, sem exercer efeito sobre o comportamento afetivo. O zolpidem, por sua vez, é um hipnótico atuante de forma semelhante aos benzodiazepínicos, embora distinto quimicamente. Os fármacos variados usados no combate aos transtornos de ansiedade incluem agentes usados ocasionalmente para tratar insônia.

4.2 Modelos animais para teste da atividade ansiolítica de plantas medicinais

A ansiedade é frequentemente descrita como um estado psicológico, fisiológico e comportamental induzido em animais e humanos em decorrência de uma ameaça, real ou potencial, ao bem estar ou à sobrevivência. Respostas comportamentais e mecanismos cerebrais relacionados à ansiedade são tão essenciais à sobrevivência que provavelmente estiveram envolvidos no desenvolvimento dos mamíferos e são mecanismos fortemente conservados (STEIMER, 2002).

Modelos experimentais utilizando animais têm sido amplamente utilizados para avaliação da ansiedade. Os roedores dividem muitas características com os seres humanos, como níveis anatômicos, celulares, bioquímicos e moleculares. Possuem também funções cerebrais, como ansiedade, fome, ritmos circadianos, agressão, memória, comportamento sexual dentre outros (MEER; RABER, 2005). Estes modelos são de grande valia uma vez que mimetizam algumas características fundamentais de um estado patológico específico, favorecendo sua compreensão e o desenvolvimento de novas terapias (THRANE et al., 1996).

Na ansiedade, as únicas variáveis que podem ser observadas e medidas em animais são as respostas comportamentais e fisiológicas elicitadas após a exposição de situações ansiogênicas sob condições laboratoriais controladas. Os aparelhos e protocolos utilizados são chamados de testes e constituem instrumentos e/ou ferramentas para determinação de parâmetros relacionados ao estado de ansiedade (STEIMER, 2011).

Não obstante seja possível uma observação utilizando um único teste, o ideal é a realização de uma bateria de testes que envolvam diferentes estímulos ansiogênicos, uma vez que a união de resultados pode oferecer uma descrição mais completa e segura sobre os perfis individuais de comportamento (VAN GAALEN; STECKLER, 2000).

4.2.1 Teste da movimentação espontânea

O teste da movimentação espontânea foi inicialmente proposto por Carlini (1972) e é usado como um mecanismo que pode oferecer importantes respostas que indiquem a ação de uma planta medicinal sobre a memória, a aprendizagem e o medo. Nesse teste é importante constatar e distinguir a atividade exploratória (tempo em que o animal explora o novo ambiente a qual foi submetido) da atividade motora (tempo seguinte à fase exploratória, onde o animal se movimenta já conhecendo o novo ambiente) (CARLINI; BURGOS, 1979). Exemplificando isso, pode-se citar o aumento da atividade motora do animal em resposta ao ambiente novo após a administração de benzodiazepínicos nos mesmos, que têm a propriedade de reduzir o medo quando em certas doses. No entanto, estes quando em doses elevadas atuam como sedativos. É importante denotar que a atividade exploratória, assim como a locomoção dos animais, é influenciada por neurolépticos atuantes como sedativos (MATTEI; CARLINI, 1995).

Figura 1: Camundongo no teste da movimentação espontânea.

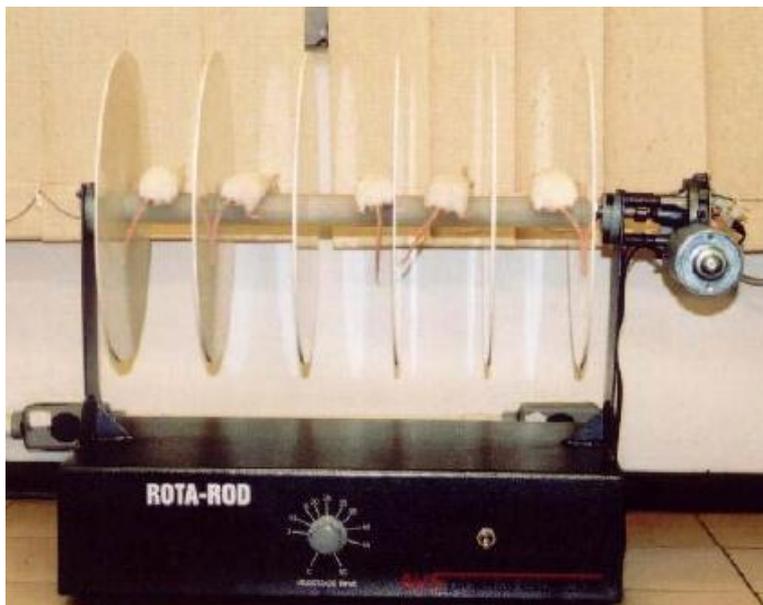


Fonte: FENNER, 2006.

4.2.2 Teste da barra giratória *rota rod*

O teste da barra giratória *rota rod*, consiste em colocar os roedores sobre uma barra giratória a uma velocidade constante e verificar a capacidade dos mesmos em manter-se em equilíbrio sobre ela (DUNHA; MIYA, 1957). É importante destacar que antes da realização do experimento os animais passam por um treinamento prévio no aparelho. O referido teste apresenta como finalidade medir o efeito de relaxamento muscular ou de incoordenação motora dos animais produzidas por substâncias com propriedades ansiolíticas, por exemplo. Nesse aspecto quanto mais intenso for o efeito da substância, menor será o tempo que o animal permanecerá na barra (CARLILI; BURGOS, 1979).

Figura 2: Avaliação da coordenação motora de camundongos no aparelho *rota rod*.



Fonte: FENNER, 2006.

4.2.3 Teste de potencialização do tempo de sono induzido por Barbitúricos

No teste de potencialização do tempo de sono induzido por barbitúricos é possível verificar se determinada droga, substância e/ou planta medicinal tem efeito depressor sobre o Sistema Nervoso Central. Para tanto é importante ponderar o conceito de que quando duas drogas têm o mesmo efeito farmacológico elas se somam, efeito conhecido como sinergismo. Desse modo, as drogas postas na classe de agentes depressores do Sistema Nervoso Central são aquelas que prolongam o tempo de sono dos animais (RILEY; SPINKS, 1958).

É importante ressaltar sua falta de especificidade, pois é possível que drogas desprovidas de ação central, com outros mecanismos de ação, possam potencializar o tempo de sono, alterando a farmacocinética dos barbitúricos (RILEY; SPINKS, 1958).

4.2.4 Teste do labirinto em cruz elevado (*Plus maze*)

Um dos modelos amplamente usados na pesquisa da ansiedade em ratos e camundongos é o labirinto em cruz elevado, que é baseado em respostas incondicionadas a ambientes potencialmente perigosos. Esse modelo foi proposto por Montgomery (1955). O método é considerado um instrumento útil e válido para medir ansiedade, investigando aspectos comportamentais, fisiológicos e farmacológicos. O teste consiste em colocar o animal em um labirinto elevado do solo formado por dois braços fechados por paredes e dois abertos, analisando-se a frequência de entradas e o tempo gasto em cada tipo de braço, e outros comportamentos como deslocamento, levantar-se, esticar-se, etc. O rato explora os dois tipos de braço, mas entra mais e permanece mais tempo nos braços fechados. Considera-se a porcentagem da preferência (entradas e tempo gasto) pelos braços abertos e pelos fechados um índice fidedigno de ansiedade: quanto maiores os níveis de ansiedade, menor a porcentagem de entradas nos braços abertos e de tempo gasto nos mesmos (MARTINEZ, 2005).

Figura 3: Labirinto de cruz elevado (*Plus maze*) para camundongos.

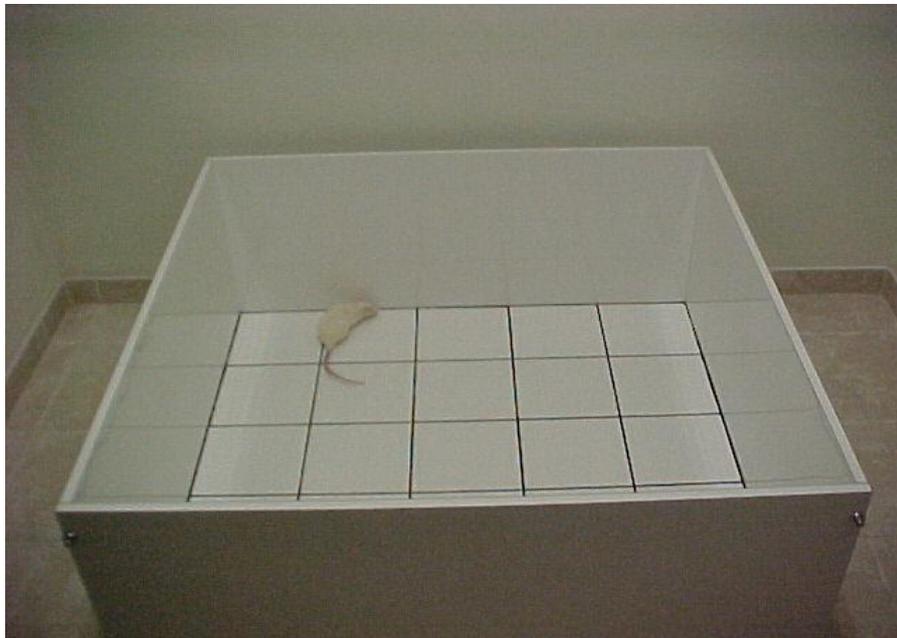


Fonte: FENNER, 2006.

4.2.5 Teste do campo aberto

O campo aberto foi um teste desenvolvido para o estudo da emocionalidade em ratos. O aparelho original consiste de uma arena circular bem iluminada com aproximadamente 1,2 m de diâmetro, circundada por uma parede circular de 0,45 m de altura. Normalmente o procedimento consiste em confrontar o animal com a novidade do ambiente e observar comportamentos como locomoção (número de linhas cruzadas no chão da arena pelo animal), frequência de levantamentos (*rearings*), tempo de autolimpeza (*grooming*), defecação e tempo gasto para deixar a área central. Os roedores parecem preferir a periferia ao centro do aparelho, normalmente ambulando em contato com as paredes, ou seja, apresentam tigmotaxia (RAMOS et al., 1997, LISTER, 1990, PRUT; BELZUNG, 2003, CAROLA et al., 2002). A tigmotaxia refere-se à tendência de roedores de se esquivarem de áreas abertas, desconhecidas e potencialmente perigosas. Acredita-se que pertença a uma categoria de reações ao medo, filogeneticamente determinadas. Deste modo, a tigmotaxia estaria relacionada com a ansiedade no campo aberto (CHOLERIS et al., 2001).

Figura 4: Animal no teste do campo aberto.



Fonte: Página da internet da Universidade Federal de Santa Catarina.

<<http://www.ccb.ufsc.br/~andre/fotos.htm>>

4.2.6 Teste da placa perfurada (*Hole board*)

A placa perfurada é uma caixa quadrada de acrílico transparente de 10 cm de altura e com alguns orifícios (4, 8, 13 ou 16) de 2 cm de diâmetro. Este modelo experimental é comumente usado para o *screening* de agentes que apresentem caráter ansiolítico. Esse método está baseado na observação de que a atividade de mergulho (*head dippings*) dos animais é inversamente proporcional ao estado de “ansiedade” dos mesmos. Além disso, nesse procedimento há também uma avaliação motoro e exploratória direcionada por meio do número de cruzamentos entre os quadros delimitados na placa perfurada (*hole board*), do número de levantamentos (*rearing*) para o mesmo período de tempo, além do tempo de imobilidade (ALMEIDA, 2006).

Figura 5: Roedor no teste da placa perfurada (*hole board*)



Fonte: Página da internet Med Associats INC. < <http://mail.med-associates.com/activity/addon.htm> >

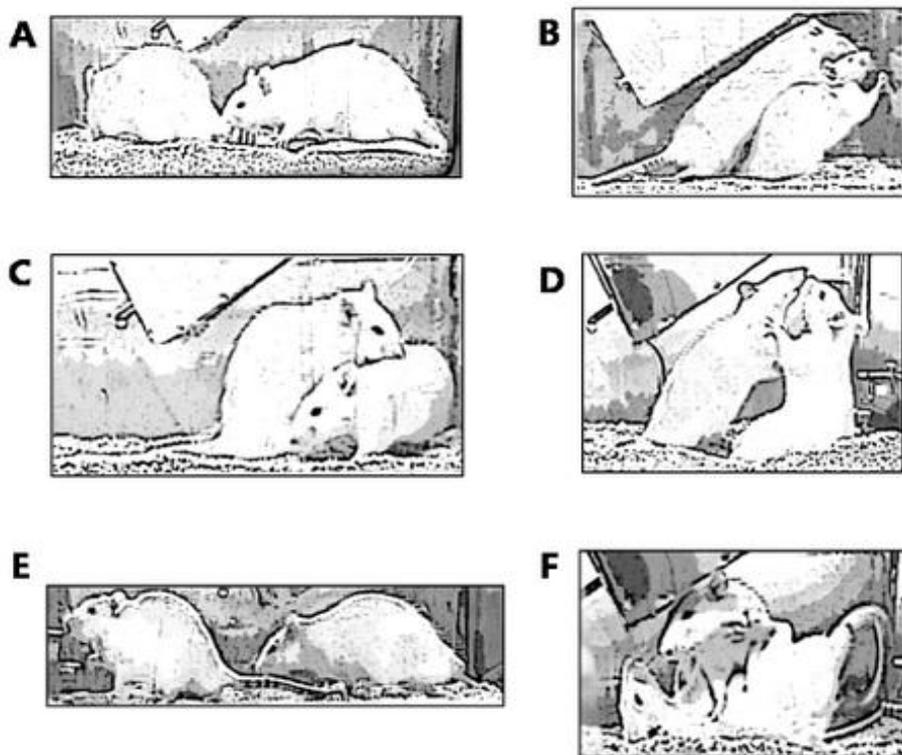
4.2.7 Teste da interação social

O teste de interação social é um dos modelos mais usados para a determinação do efeito ansiolítico de alguma droga, substância ou planta medicinal, foi proposto a princípio por File e Hyde em 1978. Este teste requer pares de animais, onde cada par é colocado em uma arena e então é medido o tempo que é necessário até que esses animais comecem a desenvolver alguma atividade considerada como interação social ativa (ALMEIDA, 2006).

Este procedimento está firmado na observação de que quanto mais expostos os animais fiquem a ambientes novos e iluminados, maior a sua tendência em ter uma diminuição ou mesmo uma completa inibição de sua interação com outros animais. Os

estudos iniciais desse método mostraram que com a administração crônica de alguns benzodiazepínicos promovem uma desinibição da interação social de forma dose-dependente (FILE; HYDE, 1979; FILE, 1980).

Figura 6: Fotografias exemplificando comportamentos sociais usualmente observados em estudos sobre memória de reconhecimento social. (A) Investigação anogenital (o rato da direita cheira e lambe a região anogenital do co-específico). (B) Investigação da cabeça (o rato da esquerda cheira e lambe a cabeça do animal da direita). (C) Investigação do corpo (o rato da esquerda cheira e lambe o corpo do animal da direita). (D) Comportamentos agressivos (o rato da esquerda exibe uma postura ameaçadora, conhecida como postura ereta (upright) ou ataca o animal da direita). (E) Perseguir (o rato da direita caminha atrás do rato da esquerda buscando aproximar-se do mesmo). (F) Comportamento de dominância (o rato posicionado em cima do outro segura em posição de subordinação com o dorso voltado ao solo).



Fonte: MOURA; XAVIER, 2010.

4.2.8 Teste da caixa claro/escuro

O método da caixa claro/escuro foi elaborado por Crawley e Goddwin em 1980. Este modelo experimental apresenta um alto grau de homologia para o transtorno de ansiedade generalizada (ZANGROSSI JR.; GRAEFF, 2004), e é baseado no conflito natural que ocorre quando os animais são expostos a um ambiente não familiar. Tal conflito é gerado devido à tendência exploratória natural dos roedores e a tendência de evitar o desconhecido – neofobia.

A atividade exploratória reflete o resultado combinado destas tendências na nova situação. Assim, na caixa claro/escuro, as substâncias ansiolíticas induzem um aumento nos comportamentos executados na parte clara. Um aumento na transição entre o ambiente claro e escuro, sem um aumento na locomoção espontânea, é considerado reflexo da atividade ansiolítica (BOURIN; HASCÖET, 2003).

Figura 7: Caixa claro/escuro.



Fonte: SOUTO-MAIOR, 2011.

4.3 Plantas com potencial ansiolítico

Conforme exposto anteriormente, vários fármacos, provenientes de diversas classes terapêuticas, apresentam eficácia no manejo do transtorno de ansiedade. Entretanto, a maioria deles apresentam inconvenientes efeitos adversos, o que impulsiona a busca por novas substâncias ansiolíticas (FAUSTINO et al., 2010).

Dentro desse contexto a pesquisa com produtos naturais com potencial ansiolítico consiste-se em uma fonte importante para obtenção de moléculas com atividade farmacológica, inclusive sobre o Sistema Nervoso Central, mecanismos de ação diferentes dos atuais e, possivelmente, com uma melhor relação risco/benefício (CALIXTO, 2001; GARGANO, 2007).

A utilização dos produtos naturais com o intuito de tratar diversas patologias remota à milhares de anos. Ainda hoje as plantas medicinais são utilizadas pela população como forma alternativa ou complementar aos medicamentos sintéticos tendo um importante papel na saúde

mundial. Estima-se que cerca de 25% a 30% dos fármacos disponíveis são derivados de produtos naturais (CALIXTO, 2005; VEIGA-JUNIOR; MELLO, 2008).

Vários constituintes de plantas cujos efeitos comportamentais e ações farmacológicas têm sido primorosamente caracterizados emergem como bons candidatos para futuras investigações que podem resultar em uso clínico, merecendo, portanto, uma maior atenção em estudos posteriores. Atualmente existe um grande número de plantas medicinais cujo potencial terapêutico tem sido estudado em uma variedade de modelos animais, e cujos mecanismos de ação tem sido investigados através de ensaios neuroquímicos. A seguir, algumas das plantas estudadas quanto ao seu potencial ansiolítico.

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

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

Figura 8: Ramo de *Aloysia polystachya*.



Fonte: Página da internet Terra de Ismael.

<<http://www.terradeismael.com.br/novaterra/index.php/plantas/171-aloyisia-polystachya-aloisia>>

4.3.2 *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae)

No Brasil esta planta é popularmente conhecida como louro ou louro canela, ela apresenta um fruto do qual foram isolados alguns alcalóides, do tipo alcanidias: a riparina I (éter metílico de *N*-benzoil tiramina), a riparina II (éter metílico de *N*-2-hidroxibenzoil tiramina) e a riparina III (éter metílico de *N*-2,6-dihidroxi-benzoil tiramina). A estes alcalóides é atribuído o potencial ansiolítico da espécie. As riparinas I, II e III, quando administradas por via oral ou intraperitoneal em camundongos, aumentaram o número e o tempo de permanência dos braços abertos no teste do *plus maze* e aumentaram o número de *head dips* no teste do *hole board* sem, contudo, alterar a atividade locomotora no teste do campo aberto ou o número de quedas no teste do *rota rod*. A compilação destes dados mostra que o potencial ansiolítico atribuído à espécie é devido aos alcalóides citados e que os mesmos, por apresentarem potencial ansiolítico sem, contudo, provocar sedação, constituem ótimas opções a serem estudada mais detalhadamente em estudos clínico para tratamento da ansiedade (SOUSA et al., 2007; SOUSA et al., 2005).

Figura 9: Fruto de *Aniba riparia*.



Fonte: Página da internet Lauraceamyspecies. <<http://lauraceae.myspecies.info/taxonomy/term/10509/media>>

4.3.3 *Panax quinquefolium* L. (Apiaceae)

Conhecida por ginseng americano, esta espécie é um dos fitoterápicos mais utilizados em todo o mundo, sua raiz tem sido usada por mais de 2000 anos para desenvolver memória e aprendizagem, tratar depressão, fadiga, diabetes e prevenir os efeitos debilitantes da idade. Saponinas isoladas desta planta apresentaram efeito ansiolítico quando submetidas ao teste do *plus maze*, pois, aumentou a percentagem de entrada e tempo de permanência nos braços

abertos, bem como também aumentou o tempo gasto no lado claro no teste do claro/escuro, aumentou o número e o tempo de permanência de *head dips* no teste do *hole board* e por fim, diminuiu o tempo de luta no teste de agressividade induzido pelo isolamento. Além desses efeitos, as saponinas desta planta não apresentaram efeito sedativo na locomoção, podendo, em vista a esses fatos, concluir que esta planta apresenta efeito ansiolítico, mas apresentam efeitos colaterais menores que os benzodiazepínicos clássicos (WEI et al., 2007).

Figura 10: Raízes de *Panax quinquefolium*.



Fonte: Página da internet North School of Botanical Medicine.

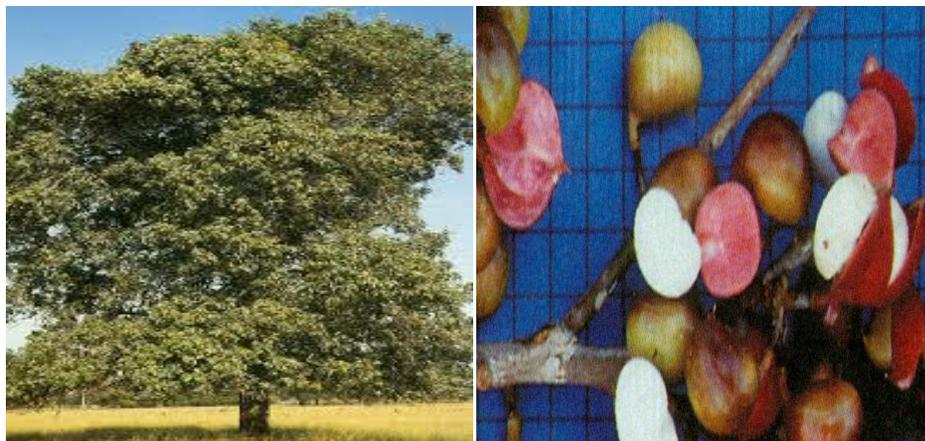
<<http://7song.com/photo?photo=768&q=Region:%20Appalachia&l=Panax-quinquefolius&g=Araliaceae>>

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

A espécie *Protium heptaphyllum*, popularmente conhecida como almécega, é encontrada na região Amazônica, em vários estados do Brasil e países da América do Sul. Esta espécie exsuda uma resina oleosa e amorfa que é usada na medicina popular como analgésico, cicatrizante e expectorante. Da casca do caule da *P. heptaphyllum* foram isolados dois triterpenos pentacíclicos, *alfa* e *beta*-amirina. A mistura desses dois triterpenos apresentou, no teste do *plus maze*, efeitos ansiolíticos, aumentando o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos e também diminuiu o número de entradas e tempo de permanência nos braços fechados. No campo aberto essa mistura diminuiu o número de cruzamentos, *rearing* e *grooming* mostrando que apresenta efeito sedativo, mas não teve alteração no teste do *rota rod* mostrando que não houve relaxamento muscular nos animais. Os efeitos dos testes, *plus maze* e campo aberto, foram revertidos pelo flumazenil sugerindo que o efeito ansiolítico e sedativo da mistura de

triterpenos da *P. heptaphyllum* são mediados pelo sistema GABAérgico (ARAGÃO et al., 2006).

Figura 11: Aspecto geral e fruto de *Protium heptaphyllum*.



Fonte: Página da internet Umpedeque.

<http://www.umpedeque.com.br/bkp/site_umpedeque/arvore.php?id=659>

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

A planta *Erythrina velutina*, conhecida popularmente como mulungu, é encontrada nas regiões semi-áridas do nordeste brasileiro, enquanto a *Erythrina mulungu* é nativa do sudeste brasileiro. Essas plantas são utilizadas popularmente no tratamento da insônia e outras desordens do sistema nervoso central (AGRA et al., 2007; AGRA et al., 2008). Trabalhos com *E. velutina* mostraram a presença dos flavonóides, homohesperetina, 4'-*O*-metil-sigmoidina, erivelutinona, faseolidina e os alcalóides erithravina e 11-hidroxi-erithravina nas folhas e cascas do caule (CUNHA et al., 1996; RABELO et al., 2001).

Um estudo mostrou que o extrato hidroalcoólico de *E. velutina*, quando administrado cronicamente em camundongos, aumentou as entradas nos braços abertos no teste do *plus maze*, mas causou impedimento na habituação na câmara ativa em doses baixas, mostrando que apresenta efeito ansiolítico e amnésico (RAUPP et al., 2008). Além disso, quando avaliado no teste do *T-maze*, houve um aumento na latência de evasão, sem alterar o escape, de modo semelhante ao diazepam, supondo que o extrato apresenta efeito semelhante ao comportamento de defesa associado com o tratamento da ansiedade generalizada (RIBEIRO et al., 2006). Além disso, o extrato aquoso de *E. velutina* apresentou efeito sedativo e ações bloqueadoras musculares em altas doses (DANTAS et al., 2004; VASCONCELOS et al., 2004).

Alcalóides isolados das flores de *E. mulungu* apresentaram efeito ansiolítico ao aumentar o tempo no lado claro no teste do claro/escuro (FLAUSINO et al., 2007a,b). Além disso, tanto no tratamento agudo (ONUSIC et al., 2002), quanto no tratamento crônico (ONUSIC et al., 2003), o extrato hidroalcoólico da inflorescência de *E. mulungu*, impediu a latência de evasão sem alterar o escape do teste do *T-maze*, alterou a transição entre os compartimentos claro e escuro do teste claro/escuro e o tempo de permanência no lado claro, e ainda, não teve influência no teste do odor do gato do mesmo modo que o benzodiazepínico clássico, diazepam. Esses resultados juntos mostram o efeito ansiolítico do extrato, relacionado com um comportamento defensivo, associado ao tratamento da ansiedade generalizada (SOUSA et al., 2008).

Figura 12: Flor e aspecto geral de árvore do gênero *Erythrina*



Figura 5: Flor e aspecto geral de árvore do gênero *Erythrina*. Fonte: Página da internet Árvores do Brasil.

<<http://www.arvores.brasil.nom.br/eritrin/index.htm>>

4.3.6 *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae)

Estudos pré-clínicos já demonstraram o efeito ansiolítico do *Ginkgo biloba*. Conjugados ácidos, extraídos com clorofórmio e metanol demonstraram atividade ansiolítica nos testes do campo aberto, *plus maze* e interação social (SATYAN et al., 1998). A associação do *Ginkgo biloba* ao *Zingiber officinale*, em extrato, resultou no aumento do tempo de permanência dos animais nos braços abertos do *plus maze* assim como o número de entradas em uma concentração baixa (0,5mg/kg, via oral), entretanto, em doses maiores (1-100mg/kg) foi observado um tempo de inatividade maior e maior permanência nos braços fechados sugerindo atividade ansiogênica ou neurotóxica. A atividade ansiolítica tem sido

atribuída ao potencial antiserotoninérgico já demonstrado da planta (HASENÖHRL et al., 1996).

Já foi observado que quando os sintomas emocionais estão relacionados ao estresse, o extrato de *G. biloba* pode melhorar o humor, apresentando atividade antidepressiva (DE FEUDIS; DRIEU 2004). Os Gincolídeos A e B (alguns dos constituintes químicos da *G. biloba*) diminuem a expressão periférica dos receptores de benzodiazepínicos reduzindo os níveis de corticoides e o mecanismo de estresse que levou ao quadro ansioso e/ou depressivo (AMRI et al., 1996).

Figura 13: Folhas de *Ginkgo biloba*.



Fonte: Página da internet CriaSaude. <<http://www.criasaude.com.br/N3355/fitoterapia/ginkgo-biloba.html>>

Um estudo clínico duplo cego comparado com placebo do extrato padronizado de *G. biloba* foi conduzido por Woelk (2007) pelo período de quatro semanas, envolvendo pacientes com transtorno de ansiedade generalizada e com transtorno do ajustamento com humor ansioso. Nesse experimento, o extrato da planta provocou uma melhora sensível nos pacientes ansiosos, o mesmo não foi observado naqueles que fizeram uso apenas de placebo. Apesar desta perspectiva, percebeu-se que ao final do tratamento os pacientes tratados com o extrato ainda não apresentavam melhora significativa da ansiedade sendo necessária a replicação deste estudo por um período maior de tratamento e com a inclusão de uma droga padrão (benzodiazepínico, buspirona ou antidepressivo). O extrato foi bem tolerado pelos participantes do estudo, com efeitos adversos discretos (sintomas gastrintestinais e queda da pressão arterial). Outro aspecto interessante é que, apesar do grande uso de extrato de *G.*

biloba para outras indicações, não existe relatos de dependência ou síndrome de abstinência (WOELK et al., 2007).

4.3.7 *Matricaria recutita* L. (Asteraceae)

A *Matricaria recutita* é conhecida popularmente pelo nome de camomila e a cabeça de suas flores secas são utilizadas como sedativo (AGRA et al., 2008). O fracionamento do extrato aquoso desta identificou a apigenina, um composto com atividade significativa nos receptores de benzodiazepínicos. A apigenina inibiu competitivamente a ligação do radioligante, [³H]-flunitrazepam, com os receptores de benzodiazepínicos, nos estudos pré-clínicos apresentou também efeito ansiolítico no *plus maze*, com pouco efeito sedativo e nenhum relaxamento muscular, em doses semelhantes às utilizadas pelos benzodiazepínicos clássicos (VIOLA et al., 1995).

Figura 14: Flores e cabeças de flores secas da planta *Matricaria recutita*.



Fonte: Página da internet Jardim de Flores. <<http://www.jardimdeflores.com.br/ervas/a01camomila.html>>

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

4.3.8 *Piper methysticum* G. Forster (Piperaceae)

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

Figura 15: Folhas e raízes de *Piper methysticum*.



Fonte: Página da internet Herbal Fire. <<http://www.herbalfire.com/piper-methysticum-kava-kava-stock-p-70.html>>

O efeito sinérgico da *Piper methysticum* com o diazepam já foi testado e se observou um aumento de sedação dos ratos que receberam kava-kava (10mg/kg, p.o) e diazepam (5mg/kg, p.o). O estudo também mostrou que a planta não altera a coordenação motora (teste do *rota-rod*) e que a associação é benéfica ao fígado (níveis séricos de TGO – transaminase glutâmica oxalacética – e TGP – transaminase glutâmica pirúvica) e rim (níveis séricos de creatinina) pois inibe as alterações provocadas pelo uso prolongado do diazepam (RASHA et al., 2013)

Esta espécie é a que apresenta maior número de testes controlados envolvendo humanos com algum transtorno de ansiedade. O estudo conduzido por Connor e Davidson (2002), a despeito de incluir poucos pacientes (18-19 por grupo) e de ter durado por apenas 1 mês, pôde observar melhora dos pacientes tratados com relação ao grupo placebo. Outro viés encontrado no estudo foi a ausência de um grupo de pacientes que recebessem a terapia

padrão utilizada para os transtornos de ansiedade para avaliar corretamente os pacientes que não obtiveram resposta importante ao tratamento e aqueles hiper-responsivos ao placebo.

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

4.3.9 *Valeriana officinalis* L. (Valerianaceae)

A valeriana está incluída em quase todos os produtos fitoterápicos apresentados como tranquilizantes e indutores do sono. Os produtos podem conter o material em pó da planta, mas, mais comumente, o extrato seco é utilizado, algumas vezes padronizado a um nível mínimo de constituintes específicos (HOUGHTON, 1999). A valeriana é um exemplo importante de sinergismo entre compostos que resultam em atividade biológica. Mesmo apresentando outros componentes, a mistura dos três princípios ativos principais, os quais sejam: valepotriatos, sesquiterpenos e liganas, têm sido responsabilizados pelas atividades análogas àquelas dos fármacos tranquilizantes e hipnótico-sedativos (MORAZZONI; BOMBARDELLI, 1995).

Figura 16: Aspecto geral e flores de *Valeriana officinalis*



Fonte: Página da internet Monches farm. <<http://www.monchesfarm.com/PhotoGalleryV.htm>>

Mesmo sendo amplamente utilizada para o tratamento de diversas formas de ansiedade, tanto na sua forma bruta, como na forma de infusões, ou na fitoterapia, a planta

não apresenta estudos consistentes com relação à este efeito. Estudos pré-clínicos mostram que um extrato de valeriana e passiflora (5, 10 e 20mg/kg, v.o) não apresentam efeito agudo em sinais de ansiedade/medo em ratos, não obstante esse efeito surja após o décimo quinto dia e sempre com doses mais elevadas (300 ou 600 mg/kg, v.o) (OTOBONE et al., 2005). O seu efeito sedativo também já foi comprovado em modelos experimentais de convulsão (HILLER; ZETLER). O extrato aquoso, testado em humanos, apresentou efeito sobre o sono, melhorando a qualidade do mesmo (LEATHWOOD et al., 1982).

Um estudo clínico piloto controlado por placebo realizado por Andreatini e colaboradores (2002) apresentou várias falhas de delineamento não podendo ser conclusivo. Nele comparou-se o extrato de *Valeriana officinalis* com o placebo e com o diazepam (6,5mg) em pacientes ansiedade generalizada. Os tratamentos duraram quatro semanas. Não foi observada diferença significativa entre os três grupos, sendo que ao final do tratamento todos os grupos apresentaram redução significativa da ansiedade em relação ao basal. Embora estes resultados não sejam conclusivos quanto ao efeito ansiolítico da *V. officinalis*, eles reforçam a importância da inclusão dos três grupos, pois a ausência do grupo placebo poderia levar à conclusão da eficácia do extrato testado ser similar à droga padrão e, portanto, ele ter efeito ansiolítico. Novos estudos com metodologia mais acurada devem ser realizados para que o efeito ansiolítico da planta seja comprovado.

4.3.10 Plantas do gênero *Passiflora*

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

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

Dentre essas espécies citadas, merece destaque a *P. incarnata*, devido ao maior número de estudos quanto à ação central. Um extrato etanólico derivado de suas folhas e ramos, administrado intraperitonealmente em camundongos nas doses de 80 a 160 mg/kg, aumentou significativamente o tempo de sono induzido por pentobarbital e reduziu a atividade locomotora, tal estudo indica a existência de efeito sedativo para esta espécie (SPERONI; MINHETTI, 1988). O extrato metanólico de *P. incarnata*, por sua vez,

apresentou efeito ansiolítico na dose de 125 mg/kg, via oral em modelos experimentais de ansiedade (DHAWAN et al., 2001). Já um estudo com o extrato hidroetanólico dessa mesma espécie, administrado oralmente na dose de 250 mg/kg em camundongos, diminuiu a hipermotilidade induzida por anfetamina e prologou o tempo de sono induzido por barbitúricos (CAPASSO; SORRENTINO, 2005).

Figura 17: Alguns aspectos de plantas do gênero *Passiflora*.



Fonte: Página da internet CriaSaude. <<http://www.criasaude.com.br/N2939/fitoterapia/passiflora.html>>

A despeito de, na cultura popular, esta planta estar diretamente relacionada ao efeito ansiolítico/sedativo, apenas um teste clínico foi realizado com a *P. incarnata* em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. O estudo realizado por Akhondzadeh et al. (2001) comparou o efeito da passiflora com o oxazepam (30mg) por 4 semanas. Cada grupo apresentava 16 pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos, indicando o efeito ansiolítico da planta. Deve-se considerar, entretanto, as limitações metodológicas do estudo como tempo reduzido de tratamento, número inadequado de pacientes por grupos e ausência de placebo, o que diminui a validade do estudo devendo haver novos estudos com melhor delineamento metodológico (FAUSTINO et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ansiedade patológica consiste na antecipação ou interpretação errada dos indivíduos no que concerne a perigos potenciais, tendo impacto direto na vida pessoal e social dos acometidos. Apesar dos avanços já conquistados, mais estudos direcionados ao entendimento da fisiopatologia da doença são necessários, uma vez que a mesma não está completamente elucidada. A compreensão da patologia consiste em pré-requisito mínimo para o desenvolvimento de fármacos que ajudem efetivamente a melhorar na qualidade de vida dos pacientes, diminuindo os sintomas da doença sem, contudo inserir ao seu cotidiano reações adversas muitas vezes incapacitantes.

Atualmente a busca por novas moléculas com potencial ansiolítico está sendo direcionada por duas ciências, as quais seriam a etnobotânica e a etnofarmacologia, ambas consideram o conhecimento empírico da população a respeito do potencial terapêutico das plantas. A bioprospecção molecular objetivando a descoberta de novas drogas ansiolíticas tem ganhado impulso uma vez que a busca por terapias alternativas e/ou complementares está em franca ascensão por aqueles que padecem de distúrbios do humor e de ansiedade.

Esta revisão contemplou algumas das plantas medicinais utilizadas pela população como agente ansiolítico. Todas elas, com exceção da kava-kava são consumidas com finalidade terapêutica sem amparo técnico-científico suficiente, uma vez que não passaram por testes clínicos. Apesar da extrema importância dos testes pré-clínicos, uma vez que identificam e caracterizam novos agentes ansiolíticos, eles devem ser complementados com ensaios clínicos, incluindo evidências de estudos clínicos duplo-cegos, randomizados além de comparações diretas com os tratamentos já em utilização para ajudar na compreensão de sua eficácia e segurança.

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

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F. et al. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008.
- AKHONDZADEH, S. et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. **J. Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 26, n. 5, p. 363-367, 2001.
- ALLEN, A. J. et al. Current knowledge of medications for the treatment of childhood anxiety disorders. **J. Am Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v. 34, n. 8, p. 976-986, 1995.
- ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia - Fundamentos Práticos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.
- AMRI, H. et al. In vivo regulation of peripheral-type benzodiazepine receptor and glucocorticoid synthesis by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) and isolated ginkgolides. **Endocrinology**, v. 137, n. 12, p. 5707-5718, 1996.
- AMSTERDAM, J. D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (Chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.** v. 29, n. 4, p. 378-382, 2009.
- ANDREATINI, R. et al. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. **Phytother. Res.**, v. 16, n. 7, p. 650-654, 2002.
- ANDREATINI, R. et al. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001.
- ARAGÃO, G. F. et al. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 85, n. 5, p. 827-834, 2006.
- ARGYROPOULOS, S. V. et al. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: pharmacological treatments of anxiety. **Pharmacol. Ther.**, v. 88, n. 3, p. 213-227, 2000.
- ARGYROPOULOS, S. V.; NUTT, D. J. The use of benzodiazepines in anxiety and the other disorders. **Eur. Neuropsychy.**, v. 9, n. 6, p. 407-412, 1999.
- BADGUJAR, V. B.; SURANA, S. J. Anxiolytic effects of *Dolichandrone falcata* Seem., Bignoniaceae, stem-bark in elevated plus maze and marble burying test on mice. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 20, n. 5, p. 773-780, 2010.
- BALDESSARANI, R.J. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Anxiety Disorders. In: HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E. (Ed) **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10 ed. Nova York: McGraw-Hill, 2001.
- BALLENGER, J. C. Anxiety and Depression: Optimizing Treatments. **J. Clin. Psychiatry**, v. 2, n. 3, p. 71-79, 2000.

- BARROS, A. L. B. L. de et al. Situações geradoras de ansiedade e estratégias para seu controle entre enfermeiras: estudo preliminar. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 11, n. 5, p. 585-592, 2003.
- BOERNER, R. J. et al. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as Opipramol and Buspirone in Generalised Anxiety Disorder--an 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. **Phytomedicine**. v. 10, n. 4, p. 38-49, 2003.
- BOURIN, M.; HASCOËT, M. The mouse light/dark box test. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 463, n. 3, p. 55-65, 2003.
- CALIXTO, J. B. Estudo Farmacológico Pré-Clínico de Plantas Medicinais. In: YUNES, R. A. & CALIXTO, J. B. (Org) **Plantas Medicinais sob ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, p. 77-99, 2001.
- CALIXTO, J. B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal review. **J. Ethnofarmacol.**, v. 100, p. 131-134, 2005.
- CAPASSO, A.; SORRENTINO, L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kawa kawa and Passiflora extracts combination. **Phytomedicine**, v. 12, n. 1, p. 39-45, 2005.
- CARLINI, E. A. **Farmacologia Prática em Aparelhagem**. São Paulo: Editora Sarvier. 1972.
- CARLINI, E. A.; BURGOS, V., *Screening* farmacológico de ansiolíticos: metodologia laboratorial e comparação entre o diazepam e clorobenzapam. **Rev. da Ass. Bra. Psiquia. São Paulo**, v. 1, p. 25-31, 1979.
- CAROLA, V. et al. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behavior in inbred mice. **Behav. Brain Research**, v. 134, n. 2, p. 49-57, 2002.
- CASTILLO, A. R. G. L. et al. Transtornos de ansiedade. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 22, n. 2, p. 20-23, 2000.
- CHOLERIS, E. et al. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. **Neuro. and Biobehav. Reviews**, v. 25, n. 3, p. 235-260, 2001.
- CONNOR, K. M.; DAVIDSON, J. R. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 17, n. 4, p. 185-188, 2002.
- CONRADO, D.J. et al. Aspectos químicos, farmacológicos e emprego terapêutico do gênero *Passiflora* (Maracujá). **Rev. Afargos**, v. 15, p. 14-19, 2003.
- CRAWLEY, J. N.; GOODWIN, F. K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.13, n. 2, p.167-170, 1980.

CUNHA, E. V. L. et al. Eryvellutinone, an isoflavone from the stem bark of *Erythrina vellutina*. **Phytochemistry**, v. 43, n. 6, p. 1371-1373, 1996.

DANTAS, M. C. et al. Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. **J. Ethnopharmacol.**, v. 94, n. 1, p. 129-133, 2004.

DE ABREU, P.B. & CORDIOLLI, A.V. Ansiedade. In: DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; GIUGLIANI, E.R.J. **Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul. 1996.

DE VANE, C. L. et al. Anxiety disorders in the 21st century: status, challenges, opportunities, and comorbidity with depression. **The Am. J. Managed Care**, v. 11, n. 12 Suppl, p. S344-53, 2005.

DEFEUDIS, F. V.; DRIEU, K. “Stress-alleviating” and “vigilance-enhancing” actions of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). **Drug. Dev. Res.**, v. 62, n. 1, p. 1–25, 2004.

DHAWAN, K. et al. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneus. **J. Ethnopharmacology**, v. 78, n.2, p. 165-170, 2001.

DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. A. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats e mice. **J. Am. Pharmac. Ass.**, v. 46, n. 3, p. 208-209, 1957.

FAUSTINO, T. T. et al. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v. 32, n. 4, p. 429-436, 2010.

FENNER, R. **Avaliação do efeito hipnótico/sedativo e ansiolítico de um extrato seco nebulizado de *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae)**. 2006. 162f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

FILE, S. E.; HYDE, J. R. Can social interaction be used to measure anxiety? **Brit. J. Pharmacol.**, v. 62, p. 19-24, 1978.

FILE, S. E.; HYDE, J.R. A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilizers and stimulants. **Pharmacol., Bioche. & Behav.**, v. 11, p. 65-69, 1979.

FILE, S. E. The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxid-like drugs. **J. Neuroscience Methods**, v.2, p. 219-238, 1980.

FLAUSINO, O. A. JR. et al. Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted to animal models of anxiety. **Biol. Pharm. Bull**, v. 30, p.375-378, 2007a.

FLAUSINO, O. A. JR. et al. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. **J. Nat. Prod.**, v. 71, p. 48-53, 2007b.

GARGANO, A. C. **Estudo da atividade ansiolítica e sedativa do óleo essencial das cascas de frutos de espécies do gênero *Citrus***. 2007. 79f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.

GRAEFF, F. G. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 29, suppl.1, p.3-6, 2007.

GRAEFF, F.G. Medicamentos Ansiolíticos. In: GRAEFF, F.G. & GUIMARÃES, F.S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 1999.

HASENÖHRL, R.U. et al. Anxiolytic-like effect of combined extracts of *zingiber officinale* and *ginkgo biloba* in the elevated plus-maze. **Pharmacol. Bioche. and Behav.**, v. 53, n. 2, p. 271-275, 1996.

HELLIÓN-IBARROLA, M. C. et al. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. **J. Ethnopharmacol.** v. 105, n. 3, p. 400-408, 2006.

HILLER, K. O.; ZETLER, G. Neuropharmacological Studies on Ethanol Extracts of *Valeriana officinalis* L.: Behavioural and Anticonvulsant Properties. **Phytother. Research**, v. 10, n. 2, p. 145-151, 1996.

HOUGHTON, P. J. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 51, n. 5, p. 505-512, 1999.

KENT, J.M. et al. Molecular targets in the treatment of anxiety. **Biol. Psychi.**, v. 52, p. 1008-1030, 2002.

KIM, J.; GORMAN, J. The psychobiology of anxiety. **Clin. Neuro. Research**, v. 4, p. 335-347, 2005.

KUHAR, M. J. Neuroanatomic substrates of anxiety: a brief survey. **T. Neursciences**, v. 97, p. 307-311, 1996.

LACERDA, G. F. M. L. **Ansiedade em modelos animais: efeito de drogas nas dimensões extraídas da análise fatorial**. 2006. 74f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

LEATHWOOD, P. D. et al. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. **Pharmacol. Bioche. and Behav.**, v. 17, n. 1, p. 65-71, 1982.

LISTER, G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmac. Ther.**, v. 46, n. 6, p. 321-340, 1990.

LYDIARD, R.B. An Overview of Generalized Anxiety Disorder: Disease Sate-Appropriate Therapy. **Clin. Ther.**, v.22, suppl. A, p. 3-19, 2000.

MARTINEZ, R. et al. Papel da luminosidade do biotério no comportamento do rato no labirinto em cruz elevado. **Est. Psicolo.**, v. 10, n. 2, p. 239-245, 2005.

- MATTEI, R.; CARLINI, E. A. Mazindol: anorectic and behavioral effects in female rats. **Arch. Inter. Pharmacod. Ther.**, v. 330, p. 279-87, 1995.
- MEER, P. V.; RABER, J. Mouse behavioural analysis in systems biology. **Bioche. Journal**, v. 389, p. 593-610, 2005.
- MENEZES, G. et al. Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 29, n. 2, p. 55-60, 2007.
- MONTGOMERY, K. C. The relationship between fear induced by novel stimulation and exploration behavior. **J. Compar. and Physiol. Psychology**, v. 48, n. 2, p. 254–260, 1955.
- MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. **Fitoterapia**, v. 66, n. 2, p. 99-112, 1995.
- MOURA, P. J.; XAVIER, G. F. Memória de reconhecimento social em ratos. **Psic. USP**, v. 21, n. 2, p. 355-389, 2010.
- MULULO, S. C. C. et al. A review on predictors of treatment outcome in social anxiety disorder. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 34, n. 1, p. 92-100, 2012.
- NARDI, A. E. et al. Novas tendências em transtornos de ansiedade. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, vol. 34, suppl. 1, p. 5-6, 2012.
- NETTO, S. M. et al. Anxiolytic-like effect of *Rauwolfia ligustrina* Willd: ex Roem. & Schult., Apocynaceae, in the elevated plus-maze and hole-board tests. **Rev. Bras. Farmacogn.**, 2009, v. 19, n. 4, p. 888-892, 2009.
- ONUSIC, G. M. et al. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 35, p. 473-477, 2002.
- ONUSIC, G. M. et al. Effects of chronic treatment with a wateralcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxietyrelated responses in rats. **Biol. Pharm. Bull**, v. 26, p.1538-1542, 2003.
- OTOBONE, F. J. et al. Efeito ansiolítico e sedativo do extrato combinado de *Passiflora alata* Dryander e *Valeriana officinalis* L. em ratos. **Heal. Scie.**, v. 27, n. 2, p. 145-150, 2005.
- PROVENSI, G. **Investigação da atividade ansiolítica de *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae)**. 2007. 153f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- PRUT, L; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 463, n. 31, p. 3-33, 2003.
- RABELO, L. A. et al. Homohesperetin and phaseollidin from *Erythrina velutina*. **Biochem. Syst. Ecol.**, v. 29, p. 543-544, 2001.

- RAMOS, A. et al. A multiple-test study of anxiety-related behaviors in six inbred rat strains. **Behav. Brain Research**, v. 85, n. 1, p. 57-69, 1997.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.
- RASHA, A. T. et al. Enhanced efficacy and reduced side effects of diazepam by kava combination. **J. Adv. Research**. Available online 22, 2013.
- RAUPP, I. M. et al. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. **J. Ethnopharmacol.**, v. 118, p. 295-299, 2008.
- REX, A. et al. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test-a comparison with diazepam. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**. v. 26, n. 5, p. 855-860, 2002.
- RIBEIRO, M. D. et al. Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. **Braz. J. Medical. and Biol. Reserarch**, v. 39, n. 2, p. 263-270, 2006.
- RILEY, H.; SPINKS, A. Biological assessment of tranquilizers. **J. Pharmacy and Pharmacol.**, v. 10, p. 657-71, 1958.
- ROSENBAUM, C. J. F. Benzodiazepines: revisiting clinical issues in treating anxiety Disorders. **J. Clin. Psychiatry**, v. 7, n.1, p. 23-30, 2005.
- SATYAN, K. S. et al. Anxiolytic activity of ginkgolic acid conjugates from Indian *Ginkgo biloba*. **Psychopharmacology**, v 136, n. 2, p. 148-152, 1998.
- SCHMITT, R. et al. The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 27, n. 1, p. 18-24, 2005.
- SOUSA, F.C.F. et al. Antianxiety effects of riparin I from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. **Phyto. Research**, v. 19, n. 12, p. 1005-1008, 2005.
- SOUSA, F.C.F. et al. Evaluation of effects of *N*-(2-hydroxybenzoyl) tyramine (riparin II) from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in anxiety models in mice. **Biol. & Pharmace. Bull.**, v. 30, n. 7, p. 1212-1216, 2007.
- SOUSA, F. C. F. et al. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n. 4, p. 642-654, 2008.
- SOUTO-MAIOR, F. N. **Atividade ansiolítica e antinociceptiva do óxido de linalol em modelos animais**. 2011. 160f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintético Bioativos), Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.
- SPERONI, E.; MINHETTI, A. Neuropharmacological activity of extract from *Passiflora incarnata*. **Planta Med.**, v. 4, n. 6, p. 488-491, 1988.

STAHL, S.M. **Essential Psychopharmacology - Neuroscientific Basis and Practical Applications**. 2. ed. New York: Cambridge University Press, 2000.

STEIMER, T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 13, n. 4, p. 495-506, 2011.

STEIMER, T. The biology of fear - and anxiety - related behaviors. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 4, n. 3, p. 123-137, 2002.

THRANE, P. S. et al. Retrograde axonal cytokine transport; a pathway for immunostimulation in the brain inducing hypoxia and sudden infant death. **Med. Hypotheses**, v. 44, n. 2, p. 81-84, 1996.

VAN GAALEN, M. M.; STECKLER, T. Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. **Behav. Brain. Res.**, v. 115, n. 1, p. 95-106, 2000.

VASCONCELOS, S. M. et al. Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 56, p. 389-393, 2004.

VEIGA-JUNIOR, V. F.; MELLO, J. C. P. As monografias sobre plantas medicinais. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n. 3, p. 464-471, 2008.

VIOLA, H. et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. **Planta Med.**, v. 61, n. 6, p. 213-216, 1995.

WEI, X. Y. et al. Anxiolytic effect of saponins from *Panax quinquefolium* in mice. **J. Ethnopharmacol.**, v. 111, n. 3, p. 613-618, 2007.

WOELK, H et al. *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J. Psychiat. Res.** v. 41, n. 6, p. 472-480, 2007.

ZANGROSSI JR., H.; GRAEFF, F.G. Modelos animais. In: GRAEFF, F.G.; HETEM, L.A.B. **Transtornos de ansiedade**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.