

Plantas Medicinais que Atuam nos Receptores Gaba-A/Benzodiazepínicos Intensificando os Efeitos Ansiolíticos. Uma Abordagem Alternativa para o Tratamento da Ansiedade: Revisão¹

ANTONIO OSCAR ALVES DA SILVA JÚNIOR

Pharmacist, UNIP

Oscar.alves.jr219@gmail.com

MANOEL FEITOSA JEFFREYS

Doctor and Master in Biotechnology, UFAM

Manoel.jeffreys@docente.unip.br

Abstract

The pharmacotherapy of anxiety is generally composed of Benzodiazepines (BZD), these are one of the most prescribed classes of drugs in disorders of the Central Nervous System due to their various pharmacological activities, including anticonvulsant and anxiolytic attributed to the regulation of the ionotropic receptor of gamma-aminobutyric acid subtype A (rGABA-A). However, its adverse effects - such as dependence, tolerance, muscle relaxation, amnesia and sedation - make the treatment of Anxiety Disorders (AD) difficult. In order to improve the pharmacotherapy of these disorders, the search for new treatments with reduced side effects and that meet the pharmacological needs of patients is substantial. Therefore, medicinal plants widely used in Traditional Medicine have shown vast potential in research to serve as a basis for the production of new drugs, drug associations and complementary therapy. In the investigation of the ethnopharmacological and pharmacodynamic literature, the main extracts of the species of Cinnamomum cassia, Cymbopogon citratus and Passiflora incarnata corroborated their anxiolytic activities, acting on rGABA-A in the benzodiazepine fractions, showing beneficial effects compared to BZD and considerable reduction of adverse effects.

Key words: Cinnamomum cassia, Cymbopogon citratus, Passiflora incarnata, Benzodiazepines, GABA-A, Medicinal plants.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Ansiedade

O organismo dos seres humanos, assim como das demais espécies de mamíferos, tem sido preparado pela seleção natural para reagir de forma sistêmica aos desafios impostos na natureza. Portanto, reações fisiológicas, comumente designadas pelo termo “Luta ou Fuga”, são responsáveis pela alteração de comportamentos autônômicos - despertar e alerta, secreção de hormônios, aumento da atividade cardíaca (e.g.) - proporcionando capacidade ao indivíduo de combater situações de estresse (DE CARVALHO et al., 2018). No entanto, estas alterações e sintomas podem apresentar-se como Ansiedade patológica, que se propõe antecipadamente e a relação com eventos

¹ Medicinal Plants that Act on Gaba-A/Benzodiazepine Receptors Strengthening the Anxiolytic Effects. An Alternative Approach to the Treatment of Anxiety: A Review

externos não é estímulo obrigatório (RANG et al., 2011). Desta maneira, são acentuadas as experiências subjetivas de tensão, pensamentos negativos e preocupação excessiva, assim como alterações fisiológicas, como sudorese, tontura, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca (QUEVEDO & IZQUIERDO, 2019).

Os TA são uns dos mais frequentes distúrbios psiquiátricos relatados em estudos de campo (VIANA & ANDRADE, 2012). A Ansiedade patológica, por se tratar de um grupo de desordens da saúde mental, divide-se de acordo com as causas e sintomas específicos, sofrendo respectivas designações classificadas pela American Psychiatric Association². Segundo o Estudo Epidemiológico de Transtornos Mentais São Paulo Megacity, a Fobia específica é o TA que predomina na região metropolitana de São Paulo. Condições socioeconômicas, relação familiar, satisfação pessoal, uso de entorpecentes e inclusive ser do sexo feminino são alguns dos fatores que influem na pré-disposição a TA (LEÃO et al., 2018), além destes, autores apontam fatores genéticos (ARLOTH et al., 2015) e imunológicos (QUAGLIATO & NARDI, 2018) como associados à Ansiedade.

À nível neurobiológico, a ansiedade processa-se no transcorrer de informações químicas entre as células do Sistema Nervoso Central (SNC) que emergem da amígdala, do núcleo da estria terminal do hipocampo ventral e do córtex pré-frontal, áreas importantes na regulação dos estados emocionais (STAHL, 2014). Portanto, os vários subtipos de TA podem decorrer de alterações nas vias límbicas e/ou rompimento da homeostase entre os sistemas de comportamentos defensivos e comportamentos exploratórios (QUEVEDO & IZQUIERDO, 2019).

1.2. Farmacologia dos Benzodiazepínicos

No contexto de tratamento, uma gama de alvos farmacológicos é utilizada atualmente na farmacoterapia dos TA. Entre as principais classes farmacológicas prescritas no tratamento estão os Inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e os Benzodiazepínicos³(HOFFMAN & MATHEW, 2008). Os Benzodiazepínicos (BZD) atuam por alosterismo, intensificando a afinidade do ácido γ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC, nos receptores de GABA (sobretudo nos subtipos de receptores de GABA-A). Ou seja, os BZD ligam-se à um sítio distinto do receptor em que o GABA exerce seu acoplamento, amplificando sua ação⁴. Os rGABA-A são receptores ionotrópicos que controlam o fluxo de ânion Cloreto nas células do SNC, constituídos de 5 subunidades que podem advir da combinação das diferentes isoformas das subunidades α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π , ou ρ 1-3 distribuídas heterogeneamente no SNC (STAHL, 2014). Whiting em 2003 demonstrou que a ligação dos BZD aos rGABA-A com subunidade α 2 é responsável pelos efeitos ansiolíticos, enquanto que a subunidade α 1 medeia os efeitos sedativos. Pesquisadores relatam que a subunidade α 1 também está relacionada à efeitos miorelaxantes, anticonvulsivantes e amnésia; α 2 e α 3 à analgesia e efeitos ansiolíticos (i.e., α 3 também pode estar relacionada aos efeitos de relaxamento muscular). A subunidade α 5 é associada à cognição (memória e aprendizado) e também

² A saber, os TA dividem-se em: Transtornos de ansiedade de separação, Mutismo seletivo, Fobias específicas, Transtorno de ansiedade social, Transtorno de pânico, Agorafobia, Transtorno de ansiedade induzido por substância ou medicamento e Transtorno de ansiedade generalizada.

³ Dentre os três, os BZD se sobressaem por apresentar curta latência ao início dos efeitos ansiolíticos, enquanto que os outros necessitem de até semanas (COSTA, 2011).

⁴ Os BZD ligam-se entre as subunidades α e γ dos rGABA-A, enquanto que o GABA entre as subunidades β e α (RICHTER et al., 2020).

efeitos ansiolíticos, porém esta subunidade é expressa em níveis inferiores no SNC. Os BZD não possuem afinidade às subunidades $\alpha 4$ e $\alpha 6$ (LICATA et al., 2010; FISCHER et al., 2011; CHEN et al., 2019)

Enquanto que para o tratamento de determinadas condições patológicas um efeito provocado pela ligação de fármacos aos sítios receptores de BZD é terapêutico (e.g., sedação e hipnose mediada por $\alpha 1$ em Insônia)⁵, em outras afecções pode tornar-se indesejável. Consequentemente, busca-se eliminar o máximo de efeitos que possam comprometer as funções corporais do paciente e a terapia (e.g., na farmacoterapia de TA geralmente são tomados esforços à fim de manter o efeito ansiolítico mediado por $\alpha 2$ sem alterações na rotina provocadas pelos efeitos sedativo/hipnótico de $\alpha 1$ e relaxante muscular de $\alpha 1/\alpha 3$) (HAEFELY et al., 1990). Além deste conflito gerado pelas diferentes propriedades farmacológicas entre as isoformas da subunidade α , atributos como afinidade, potência e eficácia de diversos fármacos divergem conforme a isoforma da subunidade γ e presente no receptor em questão (MCKERMAN et al., 1995; RICHTER et al., 2020). Logo, a complexidade da interação fármaco-receptor dos BZD acarreta - além dos efeitos adversos anteriormente citados, dependência, tontura, confusão, entre outros menos comuns (NASH & NUTT, 2005). Apesar de possuir relativa segurança quanto à overdose - consequentemente evitando a conclusão de suicídio por ingestão de concentrações tóxicas – os BZD são associados ao aumento de tentativas/realização de suicídio devido a alterações no humor (BUCKLEY et al., 1995; DODDS, 2017).

1.3. A alternativa aos Benzodiazepínicos

Contornar as atuais adversidades é extremamente desafiador quando se considera as moléculas disponíveis e amplamente utilizadas na clínica. Portanto é indispensável a descoberta e/ou síntese de novas drogas ansiolíticas. Neste cenário as plantas medicinais, difundidas pelo senso popular por apresentar mínimos ou ausência de efeitos adversos, exibem propriedades farmacológicas de grande potencial terapêutico. Sabe-se, no entanto, que estas drogas (i.e., plantas medicinais, fitoterápicos) podem manifestar efeitos adversos, assim como interações medicamentosas indesejáveis e toxicidade, devendo haver cautela e padronização do uso (DE SOUZA et al., 2015; FERREIRA, 2019).

Tendo em vista o amplo potencial terapêutico das plantas medicinais nos Transtornos de Ansiedade, acompanhado da persistente ingenuidade quanto ao seu uso, posologia e até mesmo a confirmação das atividades farmacológicas atribuídas tradicionalmente (BOORHEM & LAGE, 2009), este trabalho de revisão tem o intuito de descrever e avaliar espécies difundidas na medicina tradicional presentes na Farmacopeia brasileira com propriedades terapêuticas e farmacológicas semelhantes às ansiolíticas dos BZD, não apresentando porém, a grande massa de efeitos adversos destes medicamentos convencionais.

2. METODOLOGIA

Nesta revisão de literatura foram utilizados bancos de dados virtuais, tais como PUBMED, Scholar Google, SCIELO e Science.gov para a Verificação Inicial. Dentre

⁵ Na atualidade, a farmacoterapia da Insônia também é atribuída ao uso das “Drogas-Z”, fármacos que se acoplam entre as subunidades $\alpha 1$ e γ dos rGABA-A, mas não possuem a clássica estrutura molecular que deu nome aos Benzodiazepínicos. Por apresentarem efeitos adversos importantes, há constantes investigações por aperfeiçoamentos ou novas alternativas às Drogas-Z. (RANG et al., 2011; BRANDT & LEONG, 2017; RICHTER et al., 2020).

estes, foram selecionados 77 trabalhos científicos publicados entre o período de 1986 e 2022 com as palavras Ansiedade,, Benzodiazepínicos, Anxiolytic Effects,, GABA-A e Receptor subtypes, sendo eliminados os trabalhos sem relação com atividade ansiolítica de plantas medicinais nos rGABA-A/BZD (algumas espécies apresentaram atividade ansiolítica, mas receptor distinto, i.e. receptores de serotonina, ou ação em outros mediadores foram critérios importantes para exclusão) e trabalhos com dados obsoletos. Além das versões eletrônicas de literatura exploradas, foram consultados livros de Farmacologia, Neurobiologia e Farmacobotânica para elucidação e elaboração deste trabalho (gráfico 1).

Foram avaliados, inicialmente, 149 extratos vegetais pertencentes à Farmacopeia brasileira. Destes, apenas 26 espécies de plantas medicinais apresentaram características de interesse ao trabalho (possível efeito ansiolítico e interação com o rGABA-A). Após extensa revisão de literatura e elaborado a metodologia responsável por eleger os pré-requisitos intrínsecos ao trabalho, a última etapa de triagem foi realizada (como consta no gráfico 2). Espécies com demasiados efeitos adversos foram retiradas.



Gráfico 1. TRIAGEM DA LITERATURA. **Etapa 1** ARTIGOS, LIVROS e outros trabalhos publicados: VERIFICAÇÃO INICIAL. **Etapa 2** ARTIGOS, LIVROS e outros trabalhos publicados: SELECIONADOS. **Etapa 3** ARTIGOS, LIVROS e outros trabalhos publicados: UTILIZADOS NESTA REVISÃO



Gráfico 2. TRIAGEM DAS ESPÉCIES ESTUDADAS. **Etapa 1** Extratos vegetais da Farmacopeia brasileira. **Etapa 2** Plantas medicinais com possível atividade ansiolítica. **Etapa 3** Plantas medicinais com atividade ansiolítica mediada por rGABA-A/BZD selecionadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a investigação 4 espécies obtiveram êxito em cumprir todos os requisitos deste trabalho (vale ressaltar que são espécies com maior índice de evidência científica, não exclusivas, necessitando de mais estudos sobre as outras espécies). Estas que apresentaram atividade ansiolítica e gabaérgicas nos receptores do tipo A (seja no sítio benzodiazepínico ou de GABA) e presentes na Farmacopeia brasileira.

Para mensurar a atividade ansiolítica de determinado extrato vegetal são utilizados testes específicos em diferentes modelos animais (Camundongos, ratos e peixes, machos e fêmeas pré-tratados). Os testes utilizados para avaliação das plantas

medicinais na ansiedade foram: Labirinto em Cruz Elevado (LCE) e Caixa Claro/Escuro (CCE), entre outros específicos. Para mensurar alterações na atividade motora foram utilizados diferentes testes, tais como Arame horizontal (AH), Campo Aberto (CA) e Barra Giratória (BG) COSTA, 2007; YU et al., 2007; BLANCO et al., 2009; COSTA, 2011; DE SOUZA et al., 2015; HACKE et al., 2020).

Na verificação do receptor alvo responsável pela atividade ansiolítica das plantas medicinais, os antagonistas Flumazenil (Antagonista benzodiazepínico), (+)-bicuculline (Antagonista de GABA-A) e WAY100635 (Antagonista serotoninérgico) foram utilizados. Portanto, efeitos bloqueados por (+)-bicuculline (BCL) e Flumazenil (FLU) mostram envolvimento do rGABA-A ou no sítio benzodiazepínico; já o bloqueio por WAY100635 (WAY) consta envolvimento com receptores serotoninérgicos (COSTA, 2007; YU et al., 2007; BLANCO et al., 2009; COSTA, 2011; DE SOUZA et al., 2015; HACKE et al., 2020).

3.1. *Cinnamomum cassia*

Popularmente conhecida por seu produto canela, *Cinnamomum cassia* é uma árvore pertencente à família *Lauraceae* utilizada habitualmente na medicina tradicional chinesa. Consta-se uma ampla variedade de atribuições farmacológicas a esta espécie, agindo em condições de saúde relacionadas à circulação, inflamação, obesidade, tumores e afecções neurológicas. Cerca de mais de 150 elementos químicos já foram isolados de *C. cassia*. Além de seus usos medicinais, *C. cassia* também é conhecida na culinária, das suas especiarias e condimentos. O produto final geralmente é obtido da preparação das cascas do caule da planta, sendo utilizado à seco ou em diferentes tipos de extrações (YU et al., 2007; ZHANG et al., 2019).

YU e colaboradores analisaram em diferentes concentrações o extrato de etanol/água de *C. cassia* no uso agudo e em doses repetidas. Após a administração única por via oral contendo 750mg/kg do extrato de *C. cassia* e em doses repetidas de 100mg/kg houve um aumento significativo da porcentagem de entradas nos braços abertos e do tempo permanecido nos mesmos no LCE. Nota-se que a concentração em doses repetidas é consideravelmente menor, em concordância aos estudos com *Cymbopogon citratus* (3.2) (COSTA 2007; COSTA 2011).

Nos testes farmacodinâmicos, foram avaliadas quais vias e receptores o extrato de *C. cassia* estaria envolvido. Para isso, FLU, BCL e WAY foram administrados concomitantemente ao extrato para avaliar e mensurar o bloqueio da atividade ansiolítica. Em todos os testes houve considerável bloqueio dos efeitos ansiolíticos, representando enorme complexidade do extrato de *C. cassia*, capaz de alterar uma grande gama de receptores e modular a atividade do Sistema Nervoso Central (YU et al., 2007).

Os efeitos miorelaxantes são importantes efeitos adversos relacionados aos BZD. YU e colaboradores não relataram nenhum tipo de alteração em seus testes de atividade locomotora e Arame Horizontal quando administradas as mais altas concentrações do extrato de *C. cassia*. Em um estudo de avaliação das propriedades antivirais de *C. cassia*, constatou-se não haver diferenças entre o grupo testado com extrato de *C. cassia* e o grupo controle nos testes de citotoxicidade (FATIMA et al., 2016). A cumarina, um dos principais componentes da canela, possui restrições quanto a concentração máxima diária. Essa concentração difere entre os produtos que utilizam canela como ingrediente, porém o valor estabelecido pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar é de 0-0,1mg/kg. Nas extrações de *C. cassia* estes valores são

facilmente superados, contribuindo de forma negativa nas afecções hemorrágicas, hepáticas, entre outras (SCHERNER, 2022).

3.2. *Cymbopogon citratus*

Cymbopogon citratus, conhecida mundialmente como Capim-limão, é uma planta amplamente utilizada na medicina tradicional. Seu sufixo “limão” deve-se ao odor típico de limão, graças a presença de citral, um monoterpene cíclico. Apesar de ser uma espécie nativa da Índia e Sri Lanka, atualmente é cultivada em outros continentes, como a América. Seu principal extrato é o Óleo Essencial (OE), responsável pela maioria dos efeitos farmacológicos atribuídos a espécie. Estudos mostram uma grande variedade de atividades para combater doenças utilizando *C. citratus* (i.e., antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica etc.), além das atividades que ainda estão sendo estudadas e apresentam grande potencial (nestas se incluem mudanças neurocomportamentais, como a ansiedade) (VIANA et al., 2000; MANVITHA & BIDYA, 2013).

BLANCO e colaboradores avaliaram a atividade ansiolítica do OE de *C. citratus* em concentrações de 0.5g/kg e 1.0g/kg e obtiveram resultados positivos nos testes para mensurar ansiedade e nos testes de integridade motora. COSTA (2007), ao utilizar concentrações similares na ação aguda do OE também obteve resultados proeminentes.

Em seu estudo sobre a atividade ansiolítica de *Cymbopogon citratus* à longo prazo, COSTA (2011) avaliou a atividade do OE isoladamente e também administrado junto ao Diazepam (DZP), um medicamento benzodiazepínico utilizado para o tratamento da ansiedade. O óleo essencial extraído das folhas frescas administrado por via oral na concentração de 10mg/kg (concentração consideravelmente inferior às testadas anteriormente) mostrou-se efetivo nos testes de LCE e CCE, houve um aumento significativo do tempo de permanência no lado claro da caixa comparado ao grupo controle, também foi identificado um tímido aumento em alguns parâmetros exploratórios tanto com DZP quanto com OE (número de transições entre os lados da caixa e principalmente o “Rearing”, termo inglês para levantamentos do animal apoiado nas patas traseiras). Por conseguinte, ambos os tratamentos não foram capazes de alterar o tempo de permanência no lado claro após tratamento repetido por 21 dias, também não foram vistas alterações nos *rearings* e transições mesmo aumentando as doses, indicando tolerância.

Quando administrado FLU concomitantemente ao OE e DZP, alguns parâmetros dos efeitos ansiolíticos foram bloqueados, sugerindo fortemente a função do rGABA-A na interação com o OE durante o teste de CCE. No entanto, ao administrar WAY não foi possível identificar bloqueio dos efeitos ansiolíticos do DZP, como esperado, mas também não foi capaz de bloquear os efeitos ansiolíticos do OE, afastando a relação entre *C. citratus* e as vias serotoninérgicas (COSTA, 2007; COSTA, 2011).

Ao utilizar doses não efetivas de OE (2.5mg/kg) e DZP (0.25mg/kg) simultaneamente, os efeitos ansiolíticos se mostraram evidentes, havendo potenciação mútua entre os dois compostos. Componentes do OE testados isoladamente (citral, geraniol, etc.) não apresentaram atividade ansiolítica, indicando possível sinergismo do extrato (COSTA, 2007; COSTA, 2011). HACKE e colaboradores ao utilizar o modelo animal *Danio rerio* (Peixe-zebra) obtiveram resultados positivos tanto em testes com OE, como também puderam assertar interessante sinergismo entre citral e geraniol na diminuição da ansiedade, reforçando a ideia de sinergismo.

Nas doses habituais do teste, foram avaliadas alterações motoras no teste de Barra Giratória, onde não foi constatada alterações induzidas por DZP ou OE. Ainda, testes para avaliar a atividade sedativa de *C. citratus* mostraram que a dose efetiva para induzir sono pode ser até 100x maior que a dosagem ansiolítica, um ótimo parâmetro quando a sedação é um efeito adverso. A ausência de toxicidade nos animais testados indica segurança do OE, porém seu principal composto apresenta toxicidade materna em doses acima de 125mg/kg, devendo haver cautela ao uso e principalmente mais estudos toxicológicos a respeito. A “Letal Dose” LD50, termo utilizado para determinar a concentração responsável por induzir a morte de 50% dos animais testados, mostrou-se estar em torno de 3.5g/kg, sendo considerada levemente tóxica, porém é cerca de 35000x maior que a concentração capaz de proporcionar efeitos ansiolíticos (COSTA, 2007; BLANCO et al., 2009; COSTA, 2011).

LEITE et al. avaliaram a atividade ansiolítica em humanos utilizando o “abafado” de capim-limão, como é chamado o chá de *C. citratus* no Brasil. O abafado mostrou-se pouco efetivo como indutor de efeito ansiolítico, porém não houve nenhum sinal de toxicidade em humanos. Em outro estudo para avaliar a atividade calmante e sedativa em pacientes com covid-19, relata-se que a ingestão da infusão de *C. citratus* apresenta resultados satisfatórios (MEDEIROS et al., 2021). Já GOES e colaboradores testaram a capacidade ansiolítica do óleo essencial inalado por humanos, constatando que o aroma desencadeia efeito ansiolítico quase imediatamente. Apesar de ainda necessitar de mais testes clínicos mostra-se ser uma via de administração de grande relevância.

3.3. *Passiflora incarnata*

Deste trabalho de revisão, apenas a *Passiflora incarnata* (PI) possui robusta relevância em termos de reconhecimento mundial das atividades farmacológicas ansiolíticas e sedativas. *P. incarnata*, popularmente chamada de maracujá ou em inglês “Passion flower” (Flor da paixão), é uma planta pertencente à família *Passifloraceae*, amplamente distribuída em regiões tropicais. Por atestar firmemente suas atividades ansiolíticas e sedativas, PI é comumente comercializada e têm o conhecimento do seu ofício propagado. Além destas mais comuns, extratos de PI também têm sido utilizados como analgésico, antiasmático, antiepilético e etc. ao redor do mundo todo (GRUNDMANN et al., 2008; MIRODDI et al., 2013).

Utilizando metodologias semelhantes às já descritas por outros autores anteriormente nesta revisão, GRUNDMANN e colaboradores (2008) puderam assegurar a já reafirmada atividade ansiolítica de PI nos testes de LCE. Ao utilizar o antagonista BZD FLU junto ao extrato de etanol em 50% com concentração de 350mg/kg de PI oralmente em ratos, foi possível verificar um grande decréscimo de atividade ansiolítica. Ao contrário de quando fora administrado o antagonista serotoninérgico WAY, que não alterou a porcentagem dos parâmetros de ansiedade nos testes. GRUNDMANN e colaboradores (2008) ainda verificaram em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) a existência de vários flavonoides no extrato, exceto Crisina, um dos compostos mais conhecidos da PI pela sua atividade ansiolítica. Este resultado corrobora que a atividade ansiolítica mediada por PI não é de propriedade exclusiva da crisina. A crisina administrada isoladamente mostrou-se eficaz na diminuição da ansiedade, superando a combinação de crisina e FLU, porém na dose utilizada (2mg/kg) obteve resultados inferiores ao grupo tratado com Midazolam, um BZD (BROWN et al., 2007). Além de proporcionar diminuição da ansiedade, DHAWAN e colaboradores ao isolarem um composto do extrato de PI, uma fração de benzoflavona tri-substituída (BZF), e

administra-la em ratos durante 25 dias, puderam validar BZF como um agente capaz de reverter ou inibir a adição mediada por várias substâncias. Esta comprovação é de preciosa importância na farmacoterapia da ansiedade quando BZD são os principais fármacos, à uso prolongado, podendo levar a dependência.

Apesar de apresentar efeitos adversos inferiores aos medicamentos convencionais, é importante utilizar com cautela qualquer tipo de forma farmacêutica de PI. Efeitos sedativos devem ser considerados pelos indivíduos que necessitem estarem em alerta durante o dia em alguma atividade. O principal efeito adverso é de fato a sonolência, podendo ainda apresentar febre, cefaleia e inclusive efeitos contrários aos que se buscam na terapia. Episódios de insônia e agitação estão entre os relatados, além de outros menos comuns (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2021).

4. CONCLUSÃO

Em suma, *Cinnamomum cassia*, *Cymbopogon citratus* e *Passiflora incarnata* mostraram-se capazes de serem utilizadas no tratamento de TA. Os estudos comprobatórios do mecanismo de ação relataram atividade nos rGABA-A/BZD para ambas, porém somente os extratos de *C. citratus* obtiveram atividade exclusiva neste receptor. *C. cassia* e *P. incarnata* também apresentaram atividades nos receptores de serotonina, além do rGABA-A, atestando grande complexidade do extrato total destas espécies.

Os estudos que avaliaram a capacidade de associação entre as espécies das plantas ou até mesmo entre plantas e medicamentos convencionais apontam resultados satisfatórios tanto para eficiência e eficácia, quanto para segurança e redução dos efeitos adversos. *P. incarnata*, em especial, possui um composto que quando isolado e administrado nos modelos animais foi capaz de inibir adições por diferentes substâncias.

Por fim, os resultados obtidos projetam enorme potencial destas espécies no tratamento de TA. As combinações medicamentosas das substâncias obtidas dos extratos destas plantas podem safar-se dos efeitos adversos causados pelos BZD e outros medicamentos atualmente utilizados na terapia convencional, sem comprometer as necessidades farmacoterapêuticas dos indivíduos. Basta, no entanto, a continuação ou até mesmo a própria iniciação de mais estudos a respeito. Materiais sobre a ansiedade encontrados são em parte recentes, enquanto há outros mais antigos descontinuados. Deste modo, este trabalho de revisão contribui para o aumento de informações divulgadas e incentiva estudos posteriores, encorajando a extração, isolamento, purificação e remodelamento de substâncias de origem natural.

5. AGRADECIMENTOS

À ciência, liberdade, às entidades de cada um, à minha família, aos Professores orientadores Fábio Cauper e Manoel Jeffreys, à Coordenadora Gleice Baiocco, aos autores dos artigos utilizados nesta revisão.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2014) DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora.
2. ARLOTH, J., BOGDAN, R., WEBER, P., FRISHMAN, G., MENKE, A., WAGNER, K. V., ... & HARIRI, A. R. (2015) Genetic differences in the immediate transcriptome response to stress predict risk-related brain function and psychiatric disorders. *Neuron*, 86(5), 1189-1202.
3. BLANCO, M. M., COSTA, C. A. R. A., FREIRE, A. O., SANTOS JR, J. G., & COSTA, M. (2009). Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. *Phytomedicine*, 16(2-3), 265-270.
4. BOORHEM, R.L.; LAGE, E.B. (2009). Drogas e extratos vegetais utilizados em fitoterapia. *Revista Fitos*.
5. BRANDT, J., & LEONG, C. (2017). Benzodiazepines and z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs in R&D*, 17(4), 493-507.
6. BROWN, E., HURD, N. S., MCCALL, S., & CEREMUGA, T. E. (2007). Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA journal*, 75(5).
7. BUCKLEY, N. A., DAWSON, A. H., WHYTE, I. M., & O'CONNELL, D. L. (1995). Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *Bmj*, 310(6974), 219-221.
8. CHEN, X., VAN GERVEN, J., COHEN, A., & JACOBS, G. (2019). Human pharmacology of positive GABA-A subtype-selective receptor modulators for the treatment of anxiety. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(5), 571-582.
9. COSTA, C. A. R. D. A. (2007). Estudo da ação ansiolítica e sedativa de preparações obtidas de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.
10. COSTA, C. A. R. D. A. (2011). Estudo farmacológico e neuroquímico dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf e *Citrus ayranantium* L.
11. DE CARVALHO, J. P. G., DE MAMAN SGUAREZI, O. G., & STUCHI, L. F. (2018). Transtornos de ansiedade. *Saúde & Conhecimento-Jornal de Medicina Univag*, 2.
12. DE SOUSA, D. P., HOCAYEN, P. D. A. S., ANDRADE, L. N., & ANDREATINI, R. (2015). A systematic review of the anxiolytic-like effects of essential oils in animal models. *Molecules*, 20(10), 18620-18660.
13. DHAWAN, K., DHAWAN, S., & CHHABRA, S. (2003). Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: a non-habit forming anxiolytic. *J Pharm Pharm Sci*, 6(2), 215-22.
14. DODDS, T. J. (2017). Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature. *The primary care companion for CNS disorders*, 19(2), 22746.
15. FATIMA, M., SADAF ZAIDI, N. U. S., AMRAIZ, D., & AFZAL, F. (2016). In vitro antiviral activity of *Cinnamomum cassia* and its nanoparticles against H7N3 influenza A virus. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26(1), 151-159.
16. FERREIRA, F. S. (2019). Interações medicamentosas de fitoterápicos utilizados no tratamento da insônia: uma breve revisão. *Visão Acadêmica*, 20(3).
17. FISCHER, B. D., ATACK, J. R., PLATT, D. M., REYNOLDS, D. S., DAWSON, G. R., & ROWLETT, J. K. (2011). Contribution of GABAA receptors containing $\alpha 3$ subunits to the therapeutic-related and side effects of benzodiazepine-type drugs in monkeys. *Psychopharmacology*, 215(2), 311-319.
18. GOES, T. C., URSULINO, F. R. C., ALMEIDA-SOUZA, T. H., ALVES, P. B., & TEIXEIRA-SILVA, F. (2015). Effect of lemongrass aroma on experimental anxiety in humans. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21(12), 766-773.
19. GRUNDMANN, O., WANG, J., MCGREGOR, G. P., & BUTTERWECK, V. (2008). Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta medica*, 74(15), 1769-1773.
20. HACKE, A. C. M., MIYOSHI, E., MARQUES, J. A., & PEREIRA, R. P. (2020). Anxiolytic properties of *Cymbopogon citratus* (DC.) stapf extract, essential oil and its constituents in zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Ethnopharmacology*, 260, 113036.
21. HAEFELY, W., MARTIN, J. R., & SCHOCH, P. (1990). Novel anxiolytics that act as partial agonists at benzodiazepine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11(11), 452-456.
22. HOFFMAN, E. J., & MATHEW, S. J. (2008). Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 75(3), 248-262.
23. LEÃO, A. M., GOMES, I. P., FERREIRA, M. J. M., & CAVALCANTI, L. P. D. G. (2018). Prevalência e fatores associados à depressão e ansiedade entre estudantes universitários da área da saúde de um grande centro urbano do Nordeste do Brasil. *Revista brasileira de educação médica*, 42, 55-65.
24. LEITE, J., MARIA DE LOURDES, V. S., MALUF, E., ASSOLANT, K., SUCHHECKI, D., TUFIK, S., ... & CARLINI, E. A. (1986). Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf). III. Assessment of eventual toxic, hypnotic and anxiolytic effects on humans. *Journal of Ethnopharmacology*, 17(1), 75-83.
25. LICATA, S. C., PLATT, D. M., COOK, J. M., VAN LINN, M. L., & ROWLETT, J. K. (2009). Contribution of $\alpha 1$ subunit-containing γ -aminobutyric acidA (GABAA) receptors to motor-impairing effects of benzodiazepines in squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 203(3), 539-546.

26. MANVITHA, K., & BIDYA, B. (2014). Review on pharmacological activity of *Cymbopogon citratus*. *Int J Herb Med*, 6, 7.
27. MCKERNAN, R. M., WAFFORD, K., QUIRK, K., HADINGHAM, K. L., HARLEY, E. A., RAGAN, C. I., & WHITING, P. J. (1995). The pharmacology of the benzodiazepine site of the GABA-A receptor is dependent on the type of γ -subunit present. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 15(1-4), 173-183.
28. MEDEIROS, K. A., CAVALCANTE-NETO, C. C., DE MOURA PIRES, E. A., WANDERLEY, T. L. R., & DE SOUZA FERNANDES, M. M. M. (2021). A fitoterapia como auxiliar nos cuidados dos transtornos de ansiedade e insônia do paciente acometido pela covid-19. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, 2(1), 29-29.
29. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (2021). PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS PASSIFLORA INCARNATA LINNAEUS, PASSIFLORACEAE – MARACUJÁ-VERMELHO.
30. MIRODDI, M., CALAPAI, G., NAVARRA, M., MINCIULLO, P. L., & GANGEMI, S. (2013). *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of ethnopharmacology*, 150(3), 791-804.
31. NASH, J. R., & NUTT, D. J. (2005). Pharmacotherapy of anxiety. In *Anxiety and anxiolytic drugs* (pp. 469-501). Springer, Berlin, Heidelberg.
32. QUAGLIATO, L. A., & NARDI, A. E. (2018). Cytokine alterations in panic disorder: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 228, 91-96.
33. QUEVEDO, J., & IZQUIERDO, I. (2019). *Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos*. Artmed Editora.
34. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. (2011) In: *Fármacos ansiolíticos e hipnóticos*. RANG & DALE Farmacologia. 7. ed. Elsevier.
35. RICHTER, G., LIAO, V. W., AHRING, P. K., & CHEBIB, M. (2020). The Z-Drugs Zolpidem, Zaleplon, and Eszopiclone Have Varying Actions on Human GABA A Receptors Containing $\gamma 1$, $\gamma 2$, and $\gamma 3$ Subunits. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 599812.
36. SCHERNER, M. (2022). *Cinnamomum verum* e *Cinnamomum cassia*: a diferenças no teor de curamina das canelas e sua influência. *Revista Agronomia brasileira*.
37. STAHL, S.M. (2014) *Stahl Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 7. ed. Guanabara Koogan.
38. VIANA, G. S. B., VALE, T. G., PINHO, R. S. N., & MATOS, F. J. A. (2000). Antinociceptive effect of the essential oil from *Cymbopogon citratus* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 70(3), 323-327.
39. VIANA, M. C., & ANDRADE, L. H. (2012). [Lifetime prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. Brazilian Journal of Psychiatry. 34, 249-260.](#)
40. WHITING, P. J. (2003). GABA-A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery?. *Drug discovery today*, 8(10), 445-450.
41. YU, H. S., LEE, S. Y., & JANG, C. G. (2007). Involvement of 5-HT1A and GABAA receptors in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87(1), 164-170.
42. ZHANG, C., FAN, L., FAN, S., WANG, J., LUO, T., TANG, Y., ... & YU, L. (2019). *Cinnamomum cassia* Presl: a review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Molecules*, 24(19), 3473.