



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**USO DE FITOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

JAINÉ ALVES DE OLIVEIRA
LEANDISON BANDEIRA DA SILVA PAULO

São Cristóvão, SE

2025

JAINÉ ALVES DE OLIVEIRA
LEANDISON BANDEIRA DA SILVA PAULO

**USO DE FITOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Monografia apresentada ao
Departamento de Farmácia da Universidade
Federal de Sergipe, como requisito parcial para
obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

São Cristóvão, SE

2025

JAINÉ ALVES DE OLIVEIRA
LEANDISON BANDEIRA DA SILVA PAULO

USO DE FITOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Monografia apresentada ao
Departamento de Farmácia da Universidade
Federal de Sergipe, como requisito parcial para
obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

Aprovado em: 20/ 10 / 2025

Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

Orientador

Profa. Dra. Eloisa Portugal Barros Silva Soares de Souza

Avaliador 1

Dra. Luana de Menezes de Souza

Avaliador 2

São Cristóvão, SE

2025

RESUMO

O presente trabalho de conclusão de curso, fundamentado em uma revisão narrativa da literatura, teve como objetivo principal analisar a eficácia e a segurança dos fitoterápicos como alternativa terapêutica para o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Partindo da premissa de que os tratamentos farmacológicos convencionais, como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN), frequentemente apresentam limitações como efeitos adversos, baixo índice de adesão e resistência. A pesquisa focou em identificar e descrever o potencial de plantas medicinais. A análise detalhada da literatura demonstrou que diversas plantas, incluindo *Valeriana officinalis*, *Ashwagandha*, *Açafrão*, *Passiflora incarnata*, *Kava* e *Camomila*, possuem mecanismos de ação promissores, agindo principalmente na modulação dos sistemas neurotransmissores GABAérgico e serotoninérgico. Os resultados indicam que a fitoterapia pode não apenas complementar, mas também atuar como uma alternativa viável à farmacoterapia tradicional, com menor incidência de eventos adversos. No entanto, o estudo também ressalta as lacunas existentes na pesquisa, como a falta de padronização dos extratos, a variabilidade na composição química das plantas e a necessidade de ensaios clínicos com amostras maiores. A conclusão reforça que, apesar dos desafios metodológicos, o uso de fitoterápicos representa uma abordagem promissora para o tratamento do TAG, contribuindo para uma medicina mais integrativa e humanizada.

Palavras-chave: Transtorno de Ansiedade Generalizada; Fitoterapia; Plantas medicinais; Revisão de literatura; Tratamento alternativo.

ABSTRACT

This final course paper, based on a narrative literature review, aimed to analyze the efficacy and safety of herbal remedies as a therapeutic alternative for Generalized Anxiety Disorder (GAD). Based on the premise that conventional pharmacological treatments, such as Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), often present limitations such as adverse effects, low adherence rates, and resistance, the research focused on identifying and describing the potential of medicinal plants. A detailed analysis of the literature demonstrated that several plants, including *Valeriana officinalis*, *Ashwagandha*, *Saffron*, *Passiflora incarnata*, *Kava*, and *Chamomile*, have promising mechanisms of action, primarily by modulating the GABAergic and serotonergic neurotransmitter systems. The results indicate that phytotherapy can not only complement but also serve as a viable alternative to traditional pharmacotherapy, with a lower incidence of side effects. However, the study also highlights existing gaps in research, such as the lack of extract standardization, variability in the chemical composition of the plants, and the need for clinical trials with larger samples. The conclusion reinforces that, despite the methodological challenges, the use of herbal remedies represents a promising approach to GAD treatment, contributing to a more integrative and humanized form of medicine.

Keywords: Generalized Anxiety Disorder; Phytotherapy; Medicinal plants; Literature review; Alternative treatment.

LISTA DE FIGURAS

5-HT: Serotonina

5-HTTLPR: Gene transportador de serotonina

CETC: Alças corticoestriadotalamocorticais

CRF: Fator de liberação da corticotrofina

CSP: Período de Silêncio Cortical

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EMT: Estimulação Magnética Transcraniana

EV: Extrato de Valeriana

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GAD: Transtorno de Ansiedade Generalizada (Generalised Anxiety Disorder, em inglês)

ICF: Facilitação Intracortical

IRSN: Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina

TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada

SUMÁRIO

ABSTRACT	5
1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	9
2.1. Objetivo Geral	9
2.2. Objetivos específicos	9
3. METODOLOGIA.....	10
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
4.1 Transtorno de ansiedade generalizada	11
4.2 Etiologia	12
4.3 Tratamento farmacoterapêutico	13
4.4 Fitoterápicos	15
4.4.1 Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i> L.).....	18
4.4.2 Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>).....	24
4.4.3 Açafrão (<i>Crocus sativus</i> L.).....	28
4.4.4 Folhas do maracujá (<i>Passiflora incarnata</i> L.).....	31
4.4.5 Kava (<i>Piper methysticum</i>).....	36
4.4.6 <i>Matricaria chamomilla</i> L. (camomila).....	39
4.4.7 Fitoterápicos na Farmacia Viva.....	43
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
Quadro 1: Distribuição dos artigos de acordo com o título, autor, metodologia e resultados.	47
6. CONCLUSÃO	55
6. REFERÊNCIAS	56

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023), aproximadamente 264 milhões de pessoas são afetadas pelo transtorno de ansiedade. O Brasil apresenta a população com maior índice de transtornos da ansiedade no mundo, detendo cerca de 9,3% da população com tal enfermidade. A elevada prevalência, comorbidade e cronicidade tornam os transtornos de ansiedade a nona causa mais comum de incapacidade mundial segundo a OMS em 2023. Nesse contexto, os sintomas físicos e psíquicos, como taquicardia, vasoconstrição, apreensão e insegurança, respectivamente, experimentados por grande parcela da população, suscitam a necessidade da adequação e maior eficiência dos tratamentos disponíveis para tal quadro (FAGUNDES et al., 2024).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2022), os transtornos de ansiedade incluem transtornos que possuem como características compartilhadas o medo e ansiedade excessivos, assim como as alterações comportamentais resultantes. O medo é a resposta emocional à ameaça iminente real ou percebida, ao passo que ansiedade é a antecipação de ameaça futura. Os transtornos de ansiedade são diferenciados a partir da definição de objetos ou situações que induzem medo e ansiedade. Para tanto, são utilizados exames detalhados para diferenciá-los de modo a promover um tratamento direcionado às necessidades individuais dos pacientes (DSM-5, 2022).

O tratamento medicamentoso para os transtornos de ansiedade é realizado por meio do uso de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) ou Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN), como a venlafaxina e antidepressivos tricíclicos como medicamentos de segunda linha, os quais devem ser associados concomitante a psicoterapia. No entanto, pacientes frequentemente não aderem à farmacoterapia devido aos efeitos adversos resultantes do uso de tais medicamentos sintéticos, como dores de cabeça, disfunção sexual, vício e convulsões, assim como o início tardio dos benefícios almejados pelo tratamento. Nesse sentido, evidencia-se a demanda de alternativas e associações terapêuticas eficientes para o aprimoramento dos tratamentos disponibilizados à população (KENDA et al., 2022).

Nesse cenário, o uso de fitoterápicos apresenta-se como uma alternativa viável para o tratamento de transtornos de ansiedade uma vez que podem provocar efeitos colaterais reduzidos em comparação à terapia convencional, favorecendo a continuidade do tratamento. Tendo em vista a riqueza da biodiversidade presente no Brasil associada ao conhecimento adquirido sobre as atividades biológicas das plantas através das instituições de pesquisa e tecnologia, regidos pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápico (PNPMF)

e Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC), essa alternativa terapêutica caracteriza-se como promissora para aumentar a eficiência dos tratamentos ofertados àqueles afetados por tal enfermidade (SILVA et al., 2020).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança de fitoterápicos no tratamento dos transtornos de ansiedade, com enfoque em seus mecanismos de ação e potencial como alternativa terapêutica.

Desse modo, esse estudo tem como objetivo sintetizar criticamente as evidências existentes nas bases de pesquisas acessadas, a fim de avaliar a eficácia do uso de fitoterápicos e sua possível aplicabilidade, identificando as lacunas nos estudos disponíveis para refinamentos posteriores. Desse modo, tendo como base a recomendação da OMS acerca da integração da medicina tradicional aos sistemas de saúde, esse trabalho tem como finalidade indicar a efetividade do uso de fitoterápicos para o tratamento de transtornos da ansiedade (WHO, 2023).

2.2. Objetivos específicos

- Revisar estudos clínicos que avaliam o efeito de fitoterápicos sobre os sintomas dos transtornos de ansiedade.
- Comparar os perfis de eficácia e segurança entre fitoterápicos e fármacos convencionais (ISRSs).
- Analisar os mecanismos de ação propostos dos fitoterápicos, relacionando com a fisiopatologia da ansiedade.
- Identificar lacunas metodológicas nos estudos existentes, como tamanho amostral insuficiente e falta de padronização dos extratos.

3. METODOLOGIA

Visando a obtenção de informações e preenchimento de lacunas no entendimento de alguns fitoterápicos relacionados com o tratamento da ansiedade generalizada, que acomete grande parcela da população, buscando alternativas ou complementos para cuidados, tratamento e possível cura, como também entender problemas e evitar riscos relacionados. Para o presente estudo, selecionamos a opção de realizarmos em metodologia de revisão narrativa, que possibilita um amplo campo de busca na literatura, em áreas específicas com o direcionamento com busca definida entre os participantes e orientador, delimitando datas de artigos, focando nos fitoterápicos comumente encontrados em nossa região, assim como principais locais de busca.

A “revisão narrativa” não utiliza critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura. A busca pelos estudos não precisa esgotar as fontes de informações. Não aplica estratégias de busca sofisticadas e exaustivas. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem estar sujeitas à subjetividade dos autores. É adequada para a fundamentação teórica de artigos, dissertações, teses, trabalhos de conclusão de cursos (FCA-UNESP, 2015, p. 2).

O presente trabalho adota a metodologia de revisão narrativa, que, segundo Rother (2007, p. 1), é composta por Introdução, Desenvolvimento, Comentários e Referências. Essa abordagem permite uma análise abrangente e crítica de documentos que oferecem visões teóricas e conceituais sobre o tema.

Conforme Rother (2007), a relevância dessa metodologia reside na necessidade de uma escolha criteriosa dos documentos, na clareza e síntese da abordagem, e na realização de observações qualitativas para uma compreensão aprofundada. As observações qualitativas são essenciais para este estudo, pois se concentram na interpretação de fenômenos a partir do aspecto subjetivo das ações sociais. Em alinhamento com Lakatos e Marconi (1996), a pesquisa bibliográfica (ou literária) e qualitativa busca colocar o pesquisador em contato direto com a produção acadêmica já existente sobre o assunto, o que fortalece a base teórica e permite uma análise robusta dos dados.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Transtorno de ansiedade generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se pela preocupação excessiva, incontrolável e usualmente injustificada, interferindo frequentemente nas tarefas cotidianas daqueles afetados por tal comorbidade a depender dos graus de gravidade. Os sintomas apresentados pelos pacientes são geralmente relacionados à excitação fisiológica aumentada, levando à labilidade emocional, fadiga, estresse muscular, irritabilidade e inquietação. Outras manifestações observadas em pacientes com TAG incluem apego excessivo a algo, falta de concentração, batimentos cardíacos acelerados e dificuldade para manter-se calmo e estável (MISHRA; VARMA, 2023).

De acordo com os critérios de diagnóstico preconizados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2013), para ser realizada a identificação do TAG, a ansiedade e preocupação excessivas ocorrem na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversas situações vivenciadas pelo indivíduo, tais como desempenho escolar ou profissional, de modo que há uma maior dificuldade para controlar a preocupação. A ansiedade e a preocupação estão associadas a três ou mais dos seguintes seis sintomas: inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, fadigabilidade, dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente, irritabilidade, tensão muscular, perturbação do sono (DSM-5, 2013).

A preocupação, a ansiedade ou sintomas físicos provocam sofrimento clinicamente significativo, podendo levar a prejuízos no funcionamento social do indivíduo afetado, profissional ou em outras esferas do seu cotidiano. É importante frisar que a perturbação existente nesse transtorno não é resultado de efeitos fisiológicos de substâncias, como drogas de abuso ou medicamentos, ou outras condições médicas, tais como hipertireoidismo. Outrossim, a perturbação não está associada a outros transtornos mentais. Nesse sentido, tais critérios de diagnóstico estabelecidos pelo DSM-V são imprescindíveis para a identificação precisa do transtorno de ansiedade generalizada, permitindo a tomada de medidas posteriores adequadas às necessidades daqueles afetados (DSM-5, 2013).

A prevalência mundial de TAG está em torno de 4,5%, sendo menor em países de baixa e média renda (2,8%) em comparação a países de alta renda (5,3%). Há um maior acesso a tratamentos ao longo da vida para pacientes com TAG em países de alta renda (38,4%) em contraste com países de baixa e média renda (19,2%). No Brasil, a Organização Mundial da

Saúde categoriza o TAG como um problema de saúde pública, afetando 9,3% da população brasileira ou 18 milhões de brasileiros. Os sintomas de ansiedade são fatores de risco para infarto do miocárdio e outras doenças, bem como estão relacionados a um aumento de comportamentos suicidas daqueles afetados (BALDAÇARA et al., 2024).

4.2 Etiologia

Modelos contemporâneos enfatizam uma vulnerabilidade multissistêmica que promovem o desenvolvimento do TAG, motivado por fatores familiares, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que desempenha um papel fundamental na resposta do corpo ao estresse, realizando a liberação de glicocorticoides. São também vistas alterações neurotransmissoras e imunológicas/inflamatórias, e diferenças estruturais de circuitos distribuídos no cérebro, de modo que a partir do estabelecimento de modelos multissistêmicos, há o aprimoramento de informações necessárias para a orientar a construção de novos alvos de tratamento (MISHRA; VARMA, 2023).

O desenvolvimento do TAG é influenciado por diversos fatores e suas interligações (por exemplo, estressores da vida, condições físicas ou psicológicas, genética, transtornos por uso de substâncias, fatores ambientais, tipos de personalidade, estilos parentais, entre outros) (Munir & Takov 2020). Estudos evidenciam que o componente genético tem envolvimento em cerca de 30% no desenvolvimento do TAG. No entanto, os marcadores genéticos podem ser influenciados por fatores ambientais, por exemplo, já na infância a exposição a adversidades, como traumas, comorbidades e abuso infantil pode desencadear o surgimento de transtornos de ansiedade. Fatores sociais também estão envolvidos uma vez que indivíduos com baixa escolaridade e acesso reduzido à atenção Primária à Saúde apresentam uma autopercepção de saúde deficiente, de modo que podem ter sintomas de ansiedade ignorados e não tratados, podendo evoluir para diferentes transtornos psiquiátricos (BAMALAN et al., 2023).

Em relação aos aspectos neurobiológicos do TAG, O TAG está principalmente ligado a circuitos límbicos e subcorticais alterados que influenciam o processamento de ameaças e a preocupação sustentada, com envolvimento secundário das vias talâmicas e do tronco encefálico. Evidências relacionam respostas exageradas da amígdala a sinais de incerteza/ameaça como um substrato central da preocupação e ansiedade patológicas no TAG (MISHRA; VARMA, 2023). Ademais, estudos de neuroimagem indicam que o lobo occipital, assim como o sistema límbico e o córtex frontal estão relacionados ao transtorno, uma vez que

desempenham um papel fundamental na resposta do corpo ao estresse e são comumente afetados na ansiedade (FAGUNDES et al., 2024).

Múltiplos neurotransmissores contribuem para a sintomatologia do TAG em decorrência de déficits na inibição, além de desregulação monoaminérgica e modulação glutamatérgica. Um dos neurotransmissores alterados visto nessa comorbidade é o ácido gama-aminobutírico (GABA), isto é, a inibição GABAérgica reduzida vistas em pacientes com TAG está associada ao aumento da atividade da amígdala no cérebro e a TAG desregulada, visto que após a liberação de um neurotransmissor causada pelo estresse, o corpo tem dificuldade para relaxar quando o nível de GABA está deficiente. Além disso, a eficácia do uso de benzodiazepínicos no alívio dos sintomas agudos do TAG sugere a presença de déficits GABAérgicos no TAG (MISHRA; VARMA, 2023). A eficácia de Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e antidepressivos para o tratamento do TAG sugere a modulação serotoninérgica e noradrenérgica dos circuitos de ansiedade, sendo vista uma baixa atividade no sistema serotoninérgico e uma alta atividade do sistema noradrenérgico (FAGAN; BALDWIN, 2023)

4.3 Tratamento farmacoterapêutico

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são amplamente utilizados na prática psiquiátrica como tratamento farmacológico de primeira linha para o TAG, oferecem uma combinação eficácia robusta na redução dos sintomas crônicos de ansiedade e preocupação excessiva, apresentam um baixo risco de toxicidade em superdosagem e tratam comorbidades frequentes do TAG, como a depressão, tendo mecanismo de ação a inibição seletiva do transportador de serotonina, aumentando as concentrações extracelulares de serotonina. Tal classe tem como representantes a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, o citalopram e o escitalopram. Os efeitos adversos comuns oriundos dos ISRS incluem alterações gastrointestinais, sedação, disfunção sexual e aumento do risco de sangramento. Embora os ISRS sejam eficazes, a sua interrupção está relacionada a um risco de síndrome de abstinência, um fator que pode comprometer a adesão ao tratamento e levar a uma maior taxa de descontinuação prematura por parte dos pacientes (FAGAN; BALDWIN, 2023).

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), os quais incluem venlafaxina e duloxetina, também são amplamente utilizados na prática psiquiátrica. Os IRSNs inibem tanto o transportador de serotonina quanto o transportador de noradrenalina, promovendo o aumento das concentrações extracelulares de serotonina e noradrenalina. Os

efeitos adversos são semelhantes aos dos ISRSs. Os efeitos adicionais estão relacionados ao aumento da estimulação noradrenérgica, como aumento da sudorese, visão turva, constipação e boca seca. A tolerabilidade aos ISRSs e IRSN, de acordo com experiências clínicas, varia entre os pacientes, todavia pacientes individuais podem apresentar menos efeitos adversos ao trocar um ISRS por um IRSN (BANDELOW, 2020).

Os benzodiazepínicos são também utilizados para o tratamento do TAG, tendo sua ação atingida a partir da modulação alostérica positiva dos receptores GABA-A, aumentando a afinidade desses receptores ao GABA endógeno. Em estudos clínicos randomizados para o tratamento do TAG, os benzodiazepínicos demonstram eficácia em comparação ao placebo. Tal classe tem como efeitos adversos comuns a sedação, sonolência, lentidão matinal, bem como comprometimento psicomotor, como dirigir, tais efeitos estão associados ao aumento da estimulação Gabaérgica e ao desenvolvimento de tolerância, dependência e abstinência (FAGAN; BALDWIN, 2023).

O tratamento farmacológico inicial apresenta falha inicial na resposta esperada ou remissão em aproximadamente 40 a 50% nos transtornos de ansiedade em geral. O termo “resistência ao tratamento” é habitualmente usado na prática clínica e, em transtornos de ansiedade, refere-se à falha de pelo menos uma terapia farmacológica e psicológica de primeira linha, com duração adequada para promover os efeitos esperados, ao menos por 8 semanas. Tal empecilho para a resolução do quadro clínico dos pacientes tem como agentes potenciais o uso de medicamentos ineficazes, o uso de medicamentos eficazes em dosagens ou duração inadequadas ao tratamento, bem como a baixa adesão à terapia medicamentosa BALDWIN, 2023).

A resistência inicial ao tratamento suscita a necessidade de uma avaliação mais aprofundada do paciente, a fim de estabelecer medidas para tratá-lo eficientemente. Nesse sentido, as ações utilizadas atualmente incluem medicamentos de primeira linha, como a mudança da terapia em vigência para um ISRS ou outro medicamento pertencente à classe de IRSN, assim como possíveis associações. Nesse contexto, tais obstáculos levam ao aumento da procura por métodos alternativos para aprimorar o tratamento ofertado aos pacientes. Os fitoterápicos estão entre essas opções de interesse, todavia, estudos sobre a sua eficácia e segurança começaram a ser realizados adequadamente recentemente, de modo que é imprescindível a avaliação do seu uso em pesquisas futuras, bem como analisar os estudos já existentes. Tendo em vista que grande parcela dos pacientes com TAG usam concomitantemente tratamentos convencionais e alternativos, é essencial que haja a determinação dos riscos e benefício de tais estratégias alternativas (BARIĆ et al., 2018).

4.4 Fitoterápicos

Em 1978, a Organização Mundial da Saúde (OMS) inicia o processo de estímulo à tomada de ações urgentes, promovidas por agentes governamentais, profissionais de saúde, assim como a comunidade mundial, para proteger e assegurar a saúde da população mundial em sua totalidade, isto é, baseado no conceito de equidade, o qual pressupõe o acesso à saúde por todos de modo atingir seu pleno potencial de saúde e bem-estar. Tais recomendações foram apresentadas a partir da Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde em Alma-Ata (Genebra, 1978). Dentre os pontos abordados nesta conferência estão os seguintes:

Formulação de políticas e regulamentações nacionais referentes à utilização de remédios tradicionais de eficácia comprovada e exploração das possibilidades de se incorporar os detentores de conhecimento tradicional às atividades de atenção primária em saúde, fornecendo-lhes treinamento correspondente (OMS, 1979).

A OMS, ao fim da década de 1970, iniciou o Programa de Medicina Tradicional que tem como finalidade recomendar aos estados-membros o estabelecimento de políticas públicas para favorecer a integração da medicina tradicional e complementar à atenção primária, de modo a promover o uso racional de tais métodos alternativos. Apesar da medicina moderna estar bem desenvolvida em grande parte do mundo, de acordo com a OMS, a maior parte da população de países em desenvolvimento necessita da medicina tradicional para sua atenção primária, de modo que 80% desta população utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam plantas ou suas preparações (BRASIL.; DE, 2016).

Nesse contexto, em 2006, a partir do Decreto da Presidência da República nº. 5.813 foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Ainda no mesmo ano, cria-se a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), abrangendo além da fitoterapia, a Homeopatia, Termalismo/Crenoterapia, a Medicina Antroposófica e a Medicina Tradicional Chinesa/Acupuntura. Essas duas políticas públicas propiciaram o debate sobre a importância, os desafios, as facilidades e as vantagens da implementação do uso de fitoterápicos nos serviços de saúde ofertados pelo SUS, assim como os diferentes meios pelos quais isso deve ocorrer (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

O Brasil tem suas raízes entrelaçadas ao uso de plantas medicinais para o tratamento dos problemas de saúde da sua população, tendo seu uso elaborado a partir de experiências empíricas e disseminação dos saberes adquiridos de forma oral, métodos amplamente utilizados até meados do século XX. Todavia, nas décadas de 1930 a 1940, houve o surgimento de

medicamentos alopáticos, intensificando-se o seu uso em detrimento da terapia fitoterápica. Tem-se início, então, o declínio da fitoterapia, visto que o crescente desenvolvimento químico permitiu o isolamento em laboratório de substâncias químicas, utilizando-as como modelos para a síntese de novos compostos, sendo feita, gradualmente, a substituição do uso de plantas por medicamentos sintéticos. Tal mudança não se alicerçou somente na pressuposta inferioridade de plantas medicinais em comparação aos medicamentos sintéticos em termos de eficácia e segurança, mas também por interesses mercantilistas em expansão no setor de saúde, os quais contribuíram para a desvalorização do uso da Fitoterapia e para a redução do aproveitamento e aprimoramento dos saberes populares (BRUNING et al., 2012).

O cenário relatado promove a instauração do processo de medicalização da sociedade, isto é, as formas de cuidado alternativos passam a ser irrelevantes como recursos terapêuticos, tornando os profissionais de saúde dependentes de medicamentos industrializados. No entanto, atualmente, é visto um aumento da procura por métodos alternativos naturais, como a Fitoterapia, para a manutenção da saúde da população, uma vez que se intensifica o questionamento a respeito do uso indiscriminado de medicamentos sintéticos (BRUNING et al., 2012). Ademais, de acordo com dados expostos pela OMS, ao menos metade da população mundial não tem acesso à cobertura integral de serviços essenciais de saúde, negligenciando-se o tratamento às condições de saúde vivenciadas por esta parcela da população e, desse modo, há o agravamento de tais quadros clínicos e, por vezes, fatalidades decorrentes de condições teoricamente tratáveis e/ou curáveis (OMS, 2017).

Nesse sentido, o uso de fitoterápicos apresenta-se como uma alternativa acessível à população tendo em vista sua viabilidade econômica e ação terapêutica. Ademais, a Fitoterapia está intimamente associada à cultura de comunidades, de tal modo que o saber popular pode contribuir para a expansão de pesquisas científicas para garantir a segurança e eficácia de fitoterápicos, assim como a sua implementação nos serviços de saúde. Nesse sentido, para que o conhecimento científico seja ampliado e disseminado, é necessário mais investimento em projetos tecnológicos e pesquisas para respaldar e reforçar o uso da Fitoterapia, bem como a análises destes para avaliar a sua eficácia e aplicabilidade. Para tanto, é fundamental o aumento do interesse público e privado por tal temática para ocorrer um maior enfoque na Fitoterapia a fim de tratar condições de saúde da população, como o TAG. No Brasil, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos desempenha o papel de incentivar e sugerir rumos e linhas estratégicas de atuação do setor governamental para o desenvolvimento de tecnologias e inovações, bem como a montagem de arranjos produtivos sustentáveis para preservar a biodiversidade brasileira (BRASIL.; DE, 2016).

Considerando a necessidade de ampliação da oferta de fitoterápicos e de plantas medicinais que atenda à demanda e às necessidades locais, a Portaria nº 886/2010, no âmbito do Sistema Único de Saúde, sob gestão estadual, municipal ou do Distrito Federal, a Farmácia Viva, com as seguintes atribuições: realizar todas as etapas, desde o cultivo, a coleta, o processamento, o armazenamento de plantas medicinais, a manipulação e a dispensação de preparações magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos. Além disso, é vedada a comercialização de plantas medicinais e fitoterápicos elaborados a partir das etapas mencionadas. Desse modo, o Sistema Público de Saúde brasileiro permitiu o adequamento de saberes populares às boas práticas de produção, de modo a garantir um acesso seguro e eficaz de terapias complementares à população brasileira (BRASIL, 2010).

A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (ReniSUS) foi criada em 2009 para a orientação de estudos que possam fundamentar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, a fim de assegurar a eficácia e segurança para o tratamento de determinadas condições de saúde. A partir da criação da ReniSUS, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), em associação com pesquisadores e Instituições de Ensino com expertise na área e de regiões diversas do país, vem elaborando monografias das espécies presentes nessa Relação. Atualmente, a ReniSUS já possui 71 espécies vegetais com potencial terapêutico, para orientar a cadeia produtiva e o desenvolvimento de pesquisas no país. Com base nessas informações, já foi possível padronizar os seguintes fitoterápicos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename): Alcachofra (*Cynara scolymus* L.), Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi), Babosa (*Aloe vera* L.), Cascara-sagrada (*Rhamnus purshiana*), Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*), Guaco (*Mikania glomerata* Spreng), Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens*), Hortelã (*Mentha x piperita* L.), Isoflavona de soja (*Glycine max*), Plantago (*Plantago ovata* Forssk.), Salgueiro (*Salix alba* L.), Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) (BRASIL, 2022).

Em 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da RDC nº 26/2014, instituiu a Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado com a Instrução Normativa IN nº 2, de 13 de maio de 2014, de modo que a avaliação da segurança e da eficácia, a comprovação pode ser realizada por meio de ensaios não clínicos e clínicos. Tal medida tem como finalidade reduzir os custos da indústria com aspectos burocráticos, facilitando a produção de fitoterápicos para programas como a Farmácia Viva e para inclusão

na RENAME e na RENISUS e, em última análise, estimular o acesso da população a fitoterápicos seguros e eficazes (BRASIL, 2014).

Tendo em vista esse cenário, esse trabalho teve como objetivo analisar a eficácia e segurança de plantas detentoras de ações ansiolíticas com estudos clínicos publicados, assim como avaliar a sua aplicabilidade ao SUS. A *Passiflora incarnata* e a *Matricaria chamomilla* vistas nesse estudo já constam na ReniSUS, apresentando viabilidade na sua implementação em políticas de saúde (BRASIL, 2022). Além disso, considerou-se o uso tradicional dessas plantas para o tratamento do TAG, assim como a sua disponibilidade em formulações comercializadas no Brasil e a possibilidade de cultivo no país, não só das plantas que estão no ReniSUS mas também a *Valeriana officinalis*, a *Withania somnifera*, o *Crocus sativus* e a *Piper methysticum* analisando a eficácia e segurança de plantas e após inserção em programas públicos, como a Farmácia Viva.

4.4.1 Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)

A planta *Valeriana officinalis* L., possui uma longa trajetória de uso medicinal, incluindo sua aplicação como perfume no século XVI. Farmacologicamente, é classificada como um fitoterápico, sendo suas raízes processadas por meio de maceração, trituração e secagem, frequentemente comercializadas em forma de cápsulas. Entre seus principais componentes estão o ácido aleurônico, que atua como modulador dos receptores GABA-A, e os valepotriatos, associados ao alívio de sintomas psicóticos relacionados à ansiedade. Tradicionalmente, a Valeriana tem sido empregada como sedativo, analgésico e anti convulsivante, além de ser utilizada no tratamento de distúrbios como insônia e enxaqueca. Pesquisas indicam que seus efeitos sedativos podem estar relacionados à afinidade com os receptores GABA-A e à possível atuação nos receptores de adenosina A1, embora os mecanismos exatos de ação ainda não estejam totalmente esclarecidos (PAKSERESHT; BOOSTANI; SAYYAH, 2011).

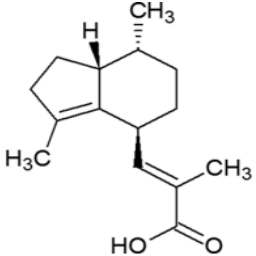
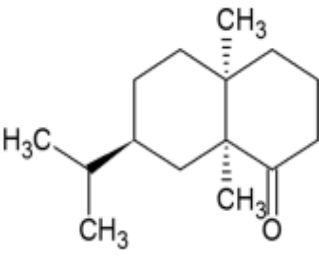
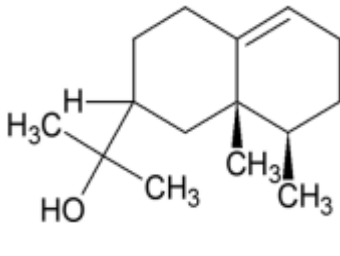
No entanto, é fundamental estar ciente das contraindicações. A valeriana não é recomendada para pessoas com hipersensibilidade aos seus componentes, nem para gestantes e lactantes, pois não há estudos que garantam sua segurança nesses casos. Crianças com menos de três anos também não devem usar. Por causar sonolência, é crucial evitar dirigir ou operar máquinas pesadas após o uso. Além disso, a combinação com álcool ou outros depressores do

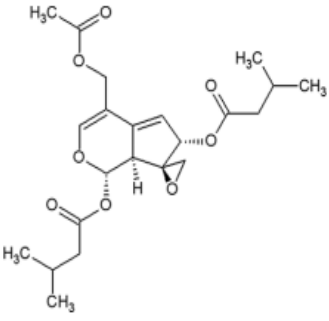
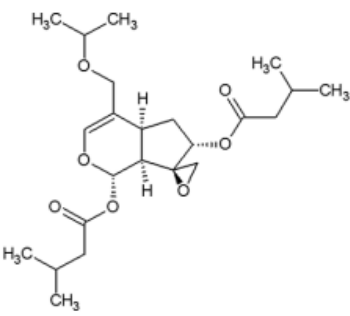
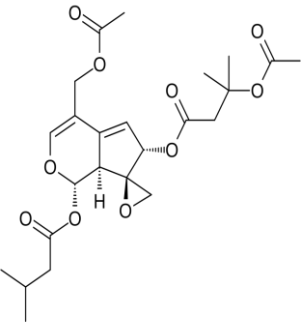
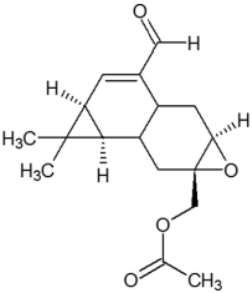
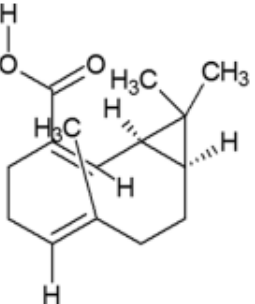
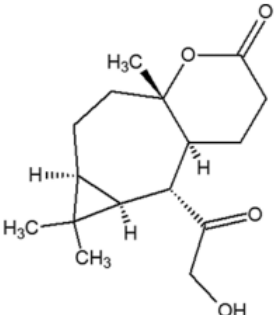
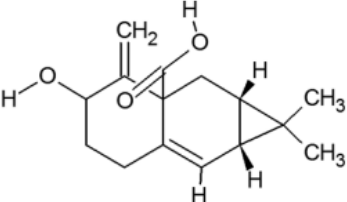
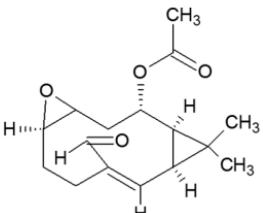
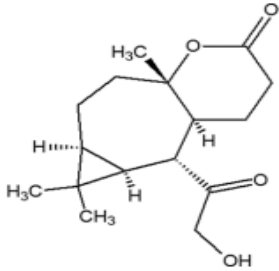
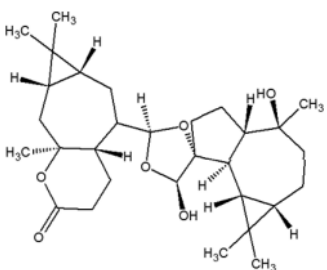
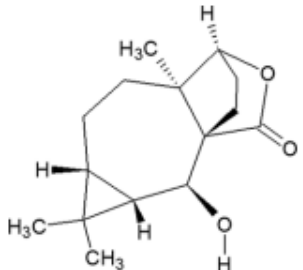
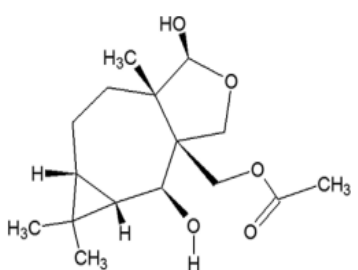
sistema nervoso central, como ansiolíticos e sedativos, é perigosa, pois pode potencializar o efeito sedativo de forma excessiva.

Os efeitos adversos da valeriana são geralmente leves e pouco frequentes, mas podem incluir desconforto gastrointestinal, como náuseas e diarreia, além de dores de cabeça e tontura. Em alguns casos, a valeriana pode até causar o efeito oposto ao esperado, levando à agitação. Em doses muito elevadas, pode haver toxicidade, resultando em fadiga, câibras abdominais, tremores e até bradicardia. O uso prolongado e em altas doses, se interrompido abruptamente, pode desencadear uma síndrome de abstinência com sintomas como insônia e cansaço. Por isso, a dose recomendada nunca deve ser excedida e a orientação de um profissional de saúde é indispensável para um uso seguro (ANVISA, 2024).

A respeito dos constituintes químicos da *Valeriana officinalis*, há mais de 150 metabólitos secundários, dentre eles estão os seguintes compostos: iridóides, sesquiterpenoides, lignanas, glicosídeos e ácidos graxos (FIGURA 1). Fun et al (2020) realizaram a identificação de 8 lignanas (1-8), três sesquiterpenoides, cinco iridóides e dois aldeídos. Os constituintes sesquiterpenoides e iridóides são os principais componentes químicos do gênero *Valeriana* (Wang et al., 2016). Os flavonoides presentes nessa planta possuem atividade no sistema nervoso central. Nas raízes e rizomas de *V. officinalis* encontra-se dois grupos principais de constituintes: sesquiterpenos do óleo volátil (ácido valerênico e seus outros derivados, valeranona, valeranal e ésteres de kessil) e valepotriatos (valtrato, didrovaltrato, acevaltrato e isovaleroxi-hidrovaltrato), uma extensão para outros constituintes, como flavonoides, triterpenos, lignanas e alcalóides (NANDHINI; NARAYANAN; ILANGO, 2018).

Tabela 1: Constituintes químicos da *Valeriana officinalis*.

 Ácido valerênico	 Valeranona	 Valeranol
---	---	--

 Valtrato	 Didrovaltrato	 Acevaltrato
 Volvalerenal A	 Ácido volvalerênico A	 Ácido volvalerênico B
 Ácido volvalerênico C	 Volvalerenal C	 Olvalerlactona A
 Volvalerlactona B	 Valeneomerina A	 Valeneomerina B

Fonte: (NANDHINI; NARAYANAN; ILANGO, 2018).

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2014, publicou a lista de Medicamentos Fitoterápicos de registro simplificado com as seguintes informações

oficiais para padronizar o uso de Valeriana de modo a assegurar a sua eficácia e segurança (BRASIL, 2014).

Tabela 2: Informações oficiais acerca da Valeriana officinalis.

Nomenclatura botânica:	<i>Valeriana officinalis L.</i>
Nome popular:	Valeriana
Parte usada:	Raízes e rizomas
Derivado vegetal:	Extratos
Padronização/Marcador:	Ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico.
Indicações terapêuticas:	Sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade
Dose diária:	1 a 7,5 mg de ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico.
Via de administração:	Oral
Restrição de uso:	Venda sob prescrição médica

Fonte: Brasil, 2014.

A RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos. Para as drogas vegetais (parte seca da planta) são exigidos os seguintes tópicos: identificação botânica correta, parte utilizada, análises macro/microscópicas, quantificação de marcadores, testes de pureza, contaminantes microbiológicos, metais pesados e agrotóxicos, ao passo que para os derivados vegetais (extratos, tinturas, óleos etc.) são exigidos a indicação do solvente, teor alcoólico, proporção entre planta e extrato, análises qualitativas e quantitativas, testes microbiológicos, pureza e integridade, além da referência a monografia. A seguir são apresentados os critérios de qualidade específicos para a Valeriana presentes na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2014, Resolução RDC nº 26).

Tabela 3: Padrões de qualidade da Valeriana.

Drogas vegetais			Derivados vegetais	
Nomenclatura botânica correta: <i>Valeriana officinalis</i> L. (Família: Caprifoliaceae).			Solvente extrator: deve ser indicado (ex.: hidroalcoólico, aquoso, etanólico).	
Origem e rastreabilidade: deve constar local e data de cultivo/colheita; condições de secagem.			Teor alcoólico: informado (no caso de tinturas).	
Parte usada: rizoma e raiz.			Proporção planta: extrato: obrigatória (ex.: 1:5, 1:10).	
Descrição macro e microscópica: cor marrom a marrom-acinzentada, odor característico forte; microscopia revela traços de tecidos vasculares e grãos de amido.			Análises qualitativas e quantitativas: cromatografia em camada delgada (CCD), HPLC, espectrofotometria.	
Quantificação de princípios ativos/marcadores: Farmacopeia Brasileira exige no mínimo 0,3% de óleos essenciais e 0,17% de ácidos sesquiterpênicos (expressos em ácido valerênico).			Marcadores químicos: quantificação de ácido valerênico e seus derivados (responsáveis pela atividade ansiolítica).	
Limites de pureza: testes para contaminantes microbiológicos, metais pesados e agrotóxicos.			Testes microbiológicos: obrigatórios (bactérias, fungos).	
Análise cromatográfica: obrigatória (HPLC/CCD) para confirmar autenticidade.			Pureza e integridade: sem solventes residuais acima do permitido.	
Referência normativa: Farmacopeia Brasileira, 6ª ed. (2019).			Referência normativa: RDC nº 26/2014 (ANVISA) e Farmacopeia Brasileira (2019).	

Fonte: BRASIL, 2014, Resolução RDC nº 26.

Os aspectos farmacopeicos de qualidade incluem identificação de substâncias, adulterantes e substitutos; a pureza do material; e a análise do constituinte químico ativo de maior importância da erva específica. A padronização de fitoterápicos é realizada a partir da determinação de valores qualitativos e quantitativos das ervas que são medidos em relação aos padrões e parâmetros prescritos ou estabelecidos por diretrizes regulatórias. A OMS, com base nos diferentes parâmetros importantes de avaliação, como propriedades organolépticas, valores de cinzas, teor de umidade, contaminação microbiana e avaliações cromatográficas e

espectroscópicas, estabeleceu diretrizes para métodos e procedimentos de padronização para fitoterápicos utilizada como base para outros países. Nesse sentido, a Farmacopeia Brasileira tem como finalidade garantir o controle de qualidade de fitoterápicos no Brasil com monografias a respeito de plantas medicinais utilizadas pela população. São apresentados a seguir os testes de controle de qualidade da valeriana presentes na Farmacopeia Brasileira (2019).

Tabela 4: Testes de controle de qualidade da Valeriana.

Perda por dessecação	Método gravimétrico. No máximo 10,0%.
Metais pesados	Cumpra o teste.
Matéria estranha	No máximo 5,0% de base de caule e no máximo 2,0% de outras matérias.
Cinzas totais	No máximo 12,0%.
Cinzas insolúveis em ácido	No máximo 5,0%.
Contagem do número total de micro-organismos mesófilos	Cumpra o teste.
Pesquisa de micro-organismos patogênicos	Cumpra o teste.
Aflatoxinas	Cumpra o teste
Resíduos de agrotóxico	Cumpra o teste.

Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019.

Em relação aos efeitos farmacológicos da Valeriana, Mineo et al. (2017) realizaram um estudo piloto duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado por placebo para investigar os efeitos agudos da administração oral de *Valeriana officinalis* (VE) sobre a excitabilidade cortical em humanos saudáveis. Utilizando a estimulação magnética transcraniana (EMT), os autores observaram que uma única dose de VE foi capaz de modular temporariamente os circuitos facilitadores intracorticais, evidenciado por uma redução significativa na facilitação intracortical (ICF). Nenhuma alteração significativa foi encontrada nos demais parâmetros avaliados. Os resultados sugerem que a VE exerce efeito modulador específico sobre a atividade cortical excitatória. Para avaliar os efeitos do extrato sobre o sistema nervoso central foi aplicada a estimulação magnética transcraniana (EMT) no córtex motor, possibilitando examinar, de maneira precisa, os efeitos agudos do extrato de valeriana sobre os circuitos

corticais excitatórios e inibitórios, contribuindo para a compreensão de seu potencial efeito ansiolítico em humanos, esses marcadores permitem avaliar diferentes aspectos da excitabilidade e funcionalidade dos circuitos neuronais corticais, incluindo mecanismos mediados por GABA, glutamato e acetilcolina.

Entre outras teorias sobre sua ação na disponibilidade dos neurotransmissores GABA levando seu efeito calmante e sedativo, assim como demonstrados em alguns outros estudos, a Valeriana tem efeitos nos neurotransmissores como a serotonina influenciando indiretamente seus níveis no cérebro, neurotransmissor que desempenha papel crucial na expressão de humor e nível da ansiedade (Moreira et al., 2023).

4.4.2 Ashwagandha (*Withania somnifera*)

Withania somnifera (WS), pertencente à família Solanaceae e usualmente conhecida como ashwagandha, é uma planta originária da Ásia, especialmente encontrada na Índia. A WS tem ganhado reconhecimento no tratamento de ansiedade, stress, alzheimer, entre outras condições. É categorizada como um agente anti-inflamatório e um dos mais proeminentes medicamentos fitoterápicos utilizados para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Os compostos químicos, fitoquímicos e nutrientes presentes nesta planta são de interesse público uma vez que possuem uma ampla variedade de benefícios à saúde (MAHMOUD TAREQ ABDELWAHED; HEGAZY; MOHAMED, 2023).

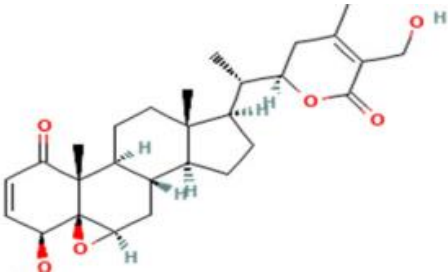
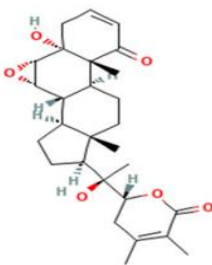
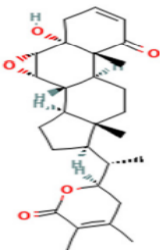
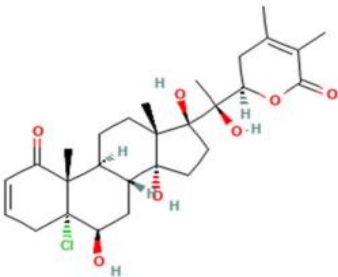
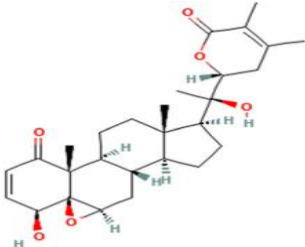
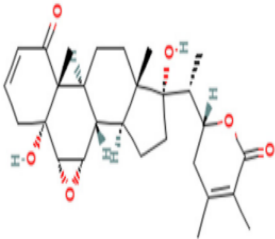
O uso da Ashwagandha é contraindicado em diversas situações. Mulheres grávidas e lactantes devem evitar o consumo, pois a planta pode causar contrações uterinas. Pessoas com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus ou esclerose múltipla, também não devem usar, já que a Ashwagandha pode estimular o sistema imunológico e agravar essas condições. Indivíduos com problemas de tireoide, principalmente hipertireoidismo, devem ter cautela, pois a planta pode aumentar os níveis de hormônios tireoidianos. O uso também não é recomendado para crianças e para pessoas com úlceras estomacais.

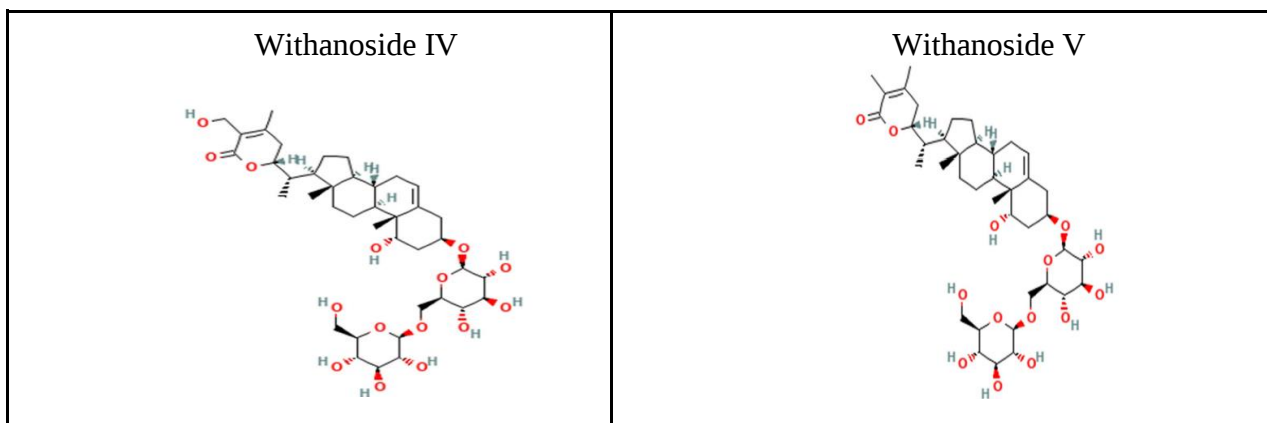
Os efeitos adversos da Ashwagandha são geralmente raros e leves, mas podem ocorrer. Os mais comuns incluem desconforto gastrointestinal, como diarreia, náuseas e vômitos, além de sonolência, sedação leve ou dor de cabeça. O uso de doses elevadas ou por um período prolongado pode levar a efeitos mais significativos. Embora raros, existem relatos de toxicidade hepática, com casos de lesões no fígado após o uso do suplemento. Essa toxicidade costuma ser reversível com a interrupção do consumo. Além disso, a Ashwagandha pode interagir com

medicamentos sedativos, ansiolíticos, imunossupressores, hormônios da tireoide e fármacos para diabetes e pressão alta, potencializando ou diminuindo a eficácia desses tratamentos. Por isso, a orientação de um profissional de saúde é essencial antes de iniciar o uso (Manual MSD, [s. d.]).

Os compostos bioativos existentes nesta planta são distribuídos nas folhas, raízes, frutos e casca do caule. Nas folhas encontram-se 12 vitanolídeos, taninos condensados, flavonoides, glicosídeos e aminoácidos livres. As raízes contêm alcalóides, esteróides, óleos voláteis e açúcares redutores. As Lactonas esteroidais bioativas, as witanolidas, são os principais componentes químicos do WS. Diferentes variações estruturais de witanolidas, que possuem atividades biológicas, foram relatadas e descritas, incluindo witanona, witaferina A e witanolida (A–D) (MAHMOUD TAREQ ABDELWAHED; HEGAZY; MOHAMED, 2023).

Tabela 5: Resumo dos principais compostos bioativos do extrato vegetal.

Withaferina A 	Withanolide A 
Withanolide B 	Withanolide C 
Withanolide D 	Withanone 



Fonte: Abdelwahed, M. T.; Hegazy, M, 2023.

Tem-se evidenciado, nos últimos anos, o aumento crescente do interesse nos potenciais benefícios à saúde da Ashwagandha, especialmente no tratamento do estresse, regulação das funções cognitivas e desempenho físico. O mecanismo por trás do efeito ansiolítico da Ashwagandha ainda não é completamente elucidado, no entanto, postula-se inúmeros modos de atuação responsáveis por tal propriedade. Inicialmente, a Ashwagandha pode diminuir a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Em resposta ao estresse, o eixo HPA aumenta indiretamente os níveis de cortisol e dehidroepiandrosterona (DHEA). A DHEA é um hormônio esteróide produzido nas glândulas adrenais e transformado em hormônios sexuais, estrogênios e androgênios. A correlação entre o estresse e a concentração de cortisol é bem conhecida, todavia, a relação entre a DHEA é reportada em menor frequência. O aumento excessivo da concentração de DHEA indica uma exposição ao estresse ou hiperatividade do eixo HPA. A Ashwagandha inibe tal processo ao agir por intermédio de diferentes mecanismos simultaneamente (MIKULSKA et al., 2023).

A *Withania somnifera* (L.) ainda não está descrita na Farmacopeia Brasileira, porém suas informações estão descritas em diretrizes internacionais de referência, a saber, a Monografia da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010) e em monografias da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2023) e na Farmacopeia indiana (2018), além de estudos farmacognósticos recentes publicados em periódicos especializados (*Phytomedicine*, 2021). Dessa forma, a tabela apresentada sintetiza as principais informações acerca da *Withania somnifera* (L.) dos critérios de qualidade específicos para esta planta presentes em diretrizes oficiais.

Tabela 6: Padrões de qualidade da *Withania somnifer*.

Nomenclatura botânica:	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal (família: Solanaceae) (WHO, 2010).
Parte usada:	Raiz seca (principalmente), folhas e ocasionalmente frutos (WHO, 2010).
Descrição macro/microscópica:	Macroscopia: raiz marrom-amarelada, robusta, com odor característico. Microscopia: presença de vasos do xilema solitários ou agrupados, tricomas multicelulares ramificados, cristais prismáticos e grãos de amido no pó da raiz (KUMAR et al., 2023).
Quantificação de princípios ativos:	Preparações padronizadas devem conter cerca de $\geq 2,5\%$ de withanolídeos totais (padrão comum em extratos comerciais, ex. KSM-66®, Sensoril®) (Phytomedicine, 2021).
Métodos analíticos:	HPTLC, HPLC ou UPLC para identificação e quantificação de withanolídeos. Ensaios de espectrofotometria UV usados em triagem (INDIAN PHARMACOPOEIA, 2018).
Limites de pureza:	Ausência de contaminantes microbiológicos, metais pesados e pesticidas. Resíduos de solventes de limites da ICH Q3C (INDIAN PHARMACOPOEIA, 2018).
Testes adicionais:	Perda por secagem (umidade) aproximadamente 1,6%, cinzas totais cerca de 9%, cinzas insolúveis em ácido em torno de 1% (JOURNAL OF AYURVEDA AND INTEGRATED MEDICAL SCIENCES, 2020).
Preparações comuns:	pó de raiz, extrato seco (raiz), extratos hidroalcoólicos padronizados (WHO, 2010; EMA, 2023).
Vias de administração e posologia (dose e intervalo):	Oral. Na forma de pó de raiz, em doses de 3 a 6 g/dia (WHO, 2010)

Fonte: Construída pelos autores, 2025.

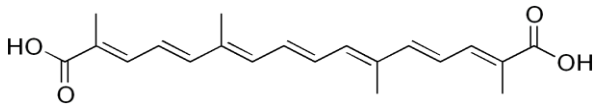
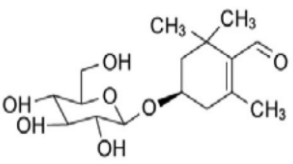
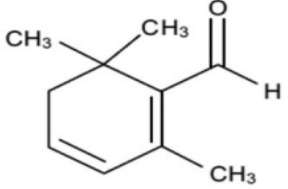
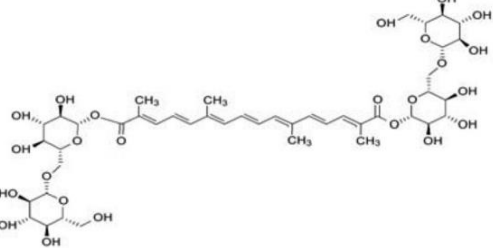
4.4.3 Açafrão (*Crocus sativus* L.)

O açafrão (*Crocus sativus* L.) é uma erva perene da família Iridaceae, linhagem das Liliaceae. Esta planta é cultivada em diversos países, como Azerbaijão, China, França, Grécia, Egito, Índia, Irã, Israel, Itália, México, Marrocos, Espanha e Turquia. O seu uso medicinal baseia-se nas suas propriedades antimicrobianas, antiespasmódicas, anticancerígenas, antibacterianas, antifúngico, anti-inflamatório e anticancerígeno, além de ser utilizada no tratamento de doenças neuropsiquiátricas, como ansiedade, depressão e esquizofrenia (PITSIKAS, 2016).

O consumo de açafrão é contraindicado para mulheres grávidas, já que em altas doses pode levar a contrações uterinas. Pessoas com transtorno bipolar também devem evitar, pois a especiaria pode provocar episódios de mania. Indivíduos alérgicos a plantas da família Iridaceae, como lírios, também devem ter cautela. Além disso, por interferir na coagulação sanguínea, o açafrão não deve ser consumido antes de procedimentos cirúrgicos. Quanto aos efeitos adversos, eles são raros em doses culinárias, mas em grandes quantidades podem surgir sintomas como boca seca, tontura e sonolência. A ingestão de doses elevadas, acima de 5 gramas, é considerada tóxica e pode causar vômitos, diarreia, e até hemorragias. É fundamental notar que, devido ao seu alto custo, o açafrão comercial é frequentemente adulterado, o que aumenta os riscos de reações adversas e toxicidade (Manual MSD, [s.d.]).

Aproximadamente 150 compostos voláteis e não voláteis foram descobertos a partir de análises químicas de *C. sativus*. No entanto, cerca de 50 constituintes são identificados como compostos fitoquímicos desta planta. Os compostos principais do açafrão são crocina, crocetina, picrocrocina e safranál, sendo responsáveis por suas ações farmacológicas. Os metabólitos secundários presentes nas pétalas de *C. sativus* L. são taninos, antocianinas e flavonoides, que incluem rutina, quercetina, luteolina, hesperidina e bioflavonoides. Tais compostos possuem diversas atividades farmacológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antinociceptivos e hipotensores. Os componentes ativos indicadores da qualidade de estudos farmacológicos são os metabólitos oxidativos enzimáticos do derivado glicosídeo da zeaxantina, que incluem cis e trans-crocina, crocetina, picrocrocina e safranál, uma vez que contribuem para as atividades biológicas de *C. sativus* L (SIDDIQUI et al., 2018).

Tabela 7: Resumo dos principais compostos bioativos do *C. sativus* L.

 Crocetina	 Picrocrocina
 Safranal	 Crocina

Fonte: FATEMEH ANAEIGOUDARI; AKBAR; ALIASGHAR KHEIRKHAH-VAKILABAD, 2023.

Os mecanismos pelos quais o açafrão exerce suas propriedades farmacológicas não são inteiramente elucidados, no entanto, há a hipótese de que a crocina desempenhe uma ação antagonista no sítio do receptor 5-HT_{2c}, o receptor de serotonina encontrado na membrana dos neurônios. Em pacientes que sofrem de depressão, observa-se um aumento do estresse oxidativo, o qual contribui para a neurodegeneração. Em estudos relacionados ao uso do açafrão para o tratamento de pacientes com depressão, observa-se a sua capacidade de reduzir o estresse oxidativo, ocorrendo concomitantemente um aumento na atividade de enzimas antioxidantes (como superóxido dismutase-SOD, catalase-CAT e glutathione peroxidase), atividades que geralmente são alteradas em pacientes com depressão (MARRONE et al., 2024). Para o tratamento de ansiedade, existem hipóteses ainda não completamente elucidadas, dentre as quais sugere-se que sua ação ansiolítica é alcançada a partir de sua interação com o sítio de ligação da benzodiazepina no receptor GABA-A. Além disso, é provável que a crocina interaja com o eixo HPA e reduza o aumento de corticosterona induzido pelo estresse, reduzindo os níveis de corticosterona a partir da inibição dos receptores opioides N-metil-D-aspartato (NMDA) e sigma (PITSIKAS, 2016).

Crocus sativus L. ainda não está descrito e padronizado como fitoterápico na Farmacopeia Brasileira, porém suas informações oficiais estão descritas e regulamentadas em diretrizes internacionais, como a Agência Europeia de Medicamentos (2023) e a Farmacopeia Europeia (2019), assim como diretrizes regulatórias de outros países. Dessa forma, a tabela apresentada sintetiza as principais informações acerca de *Crocus sativus* e dos critérios de qualidade específicos para esta planta presentes nestas diretrizes oficiais.

Tabela 8: Padrões de qualidade de *Crocus sativus* L.

Nomenclatura botânica:	<i>Crocus sativus</i> L. (família: Iridaceae) (WHO, 2007)
Parte usada:	Estigmas secos das flores (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2019).
Descrição macro e microscópica:	Estigmas inteiros, filiformes, vermelhos a laranja-avermelhados, expandindo-se no ápice; odor aromático, sabor amargo. Microscopia mostra células epidérmicas com paredes onduladas, cromoplastos com crocina e presença de cristais de cálcio (MYKHAILENKO et al., 2021).
Componentes químicos marcadores:	Crocin, safranal e picrocrocin são os marcadores principais (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2019).
Quantificação de princípios ativos:	Valores mínimos de absorvância espectrofotométrica: crocina (440 nm), picrocrocina (257 nm) e safranal (330 nm). Valores típicos em extratos variam, mas crocina pode representar até 30% dos estigmas secos (JARUKAS et al., 2022).

Métodos analíticos:	Espectrofotometria UV (ISO 3632), HPLC/UPLC para quantificação de crocina, safranal e picrocrocina. Análises de identidade também por microscopia e TLC (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2019).
Limites de pureza:	Isento de contaminantes microbiológicos e metais pesados; ausência de adulterações (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2019).
Formas farmacêuticas:	Cápsulas ou tabletes contendo pó de açafrão ou crocina (~100 mg/dia) para uso em distúrbios metabólicos ou humor) e pós padronizados com $\geq 3\%$ de crocina e $\geq 2\%$ de safranal em extratos comerciais (AKHONDZADEH BAJESTANI et al., 2017; HANDOM CHEMICALS, 2023).
Vias de administração e posologia (dose e intervalo):	Oral. Estigmas secos em infusões de 30 a 200 mg/dia (WHO, 2007; ISO, 2011) ou, mais frequentemente, como extratos secos padronizados em crocina e safranal, em doses médias de 20 a 30 mg/dia (JARUKAS et al., 2022; HANDOM CHEMICALS, 2023).

Fonte: Construída pelos autores, 2025.

4.4.4 Folhas do maracujá (*Passiflora incarnata* L.)

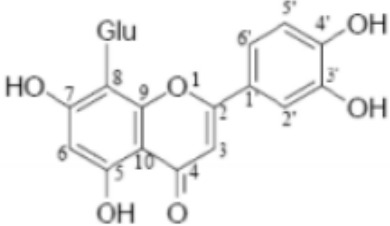
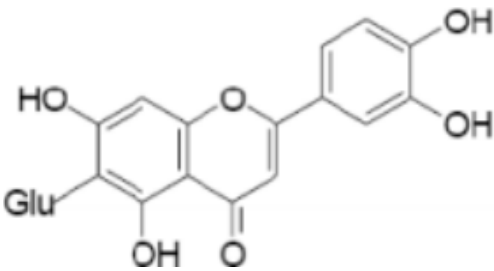
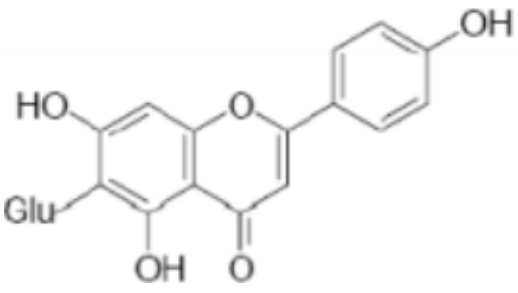
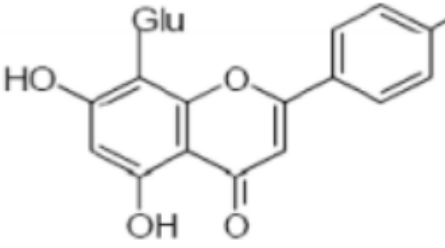
A *Passiflora incarnata*, conhecida popularmente como flor-da-paixão ou maracujá silvestre, é um dos fitoterápicos mais relevantes no tratamento de distúrbios de ansiedade, incluindo o TAG. Seu uso remonta há séculos pelos povos originais, antes do contato com a cultura europeia, sendo uma parte fundamental da medicina tradicional de povos nativos das Américas. Registros históricos e etnobotânicos indicam que civilizações como a dos Astecas já

utilizavam a planta para tratar condições como insônia, agitação e nervosismo. A introdução da *Passiflora incarnata* no mundo ocidental ocorreu no século XVI, com a chegada dos missionários espanhóis ao Novo Mundo. Fascinados pela estrutura singular da flor, eles interpretaram suas partes — como pétalas, filamentos e gavinhas — como símbolos da Paixão de Cristo. Essa associação simbólica resultou na adoção do nome de gênero *Passiflora*, que significa "flor-da-paixão", e a inseriu no contexto cultural e religioso da época. Esse legado histórico de uso tradicional e a curiosidade inicial dos europeus pavimentaram o caminho para que a ciência moderna passasse a investigar e comprovar os efeitos terapêuticos da planta, validando seu potencial como uma alternativa para o manejo dos sintomas de ansiedade (OLIVEIRA et al., 2020).

A principal contraindicação é para mulheres grávidas, devido ao risco potencial de causar contrações uterinas. Lactantes também devem evitar o uso, pois não há estudos suficientes sobre a segurança para o bebê. A planta deve ser usada com cautela em indivíduos que precisam dirigir ou operar máquinas pesadas, pois pode causar sonolência. Além disso, é contraindicada para pessoas com hipersensibilidade ou alergia a qualquer componente da planta. Os efeitos adversos da *Passiflora incarnata* L. são considerados raros e geralmente leves, especialmente quando as doses recomendadas são respeitadas. Os mais comuns incluem sonolência diurna, que é um efeito esperado, mas também podem ocorrer tonturas, confusão, náusea e vômitos. O uso concomitante com álcool ou outros depressores do sistema nervoso central, como medicamentos sedativos ou ansiolíticos, pode potencializar a sonolência e causar depressão respiratória. A toxicidade é muito baixa e, em altas doses, os principais efeitos esperados são o aumento dos efeitos adversos já mencionados. Não há relatos de toxicidade grave quando a planta é utilizada de forma correta e sob orientação (Manual MSD, [s.d.]).

Conforme a literatura científica, a atividade farmacológica da planta não se deve a um único composto, mas sim à ação sinérgica de diversas classes de metabólitos secundários. As principais classes de compostos bioativos são os flavonóides e os alcalóides indólicos. Entre os flavonoides, destacam-se a vitexina e a isovitexina, que são consideradas os componentes majoritários e primariamente responsáveis pela atividade ansiolítica e sedativa. Acredita-se que esses compostos atuem no sistema nervoso central modulando a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório. Ao potencializar a ação do GABA, eles promovem um efeito calmante e relaxante (SANTOS; GALINDO; QUEIROZ, 2020).

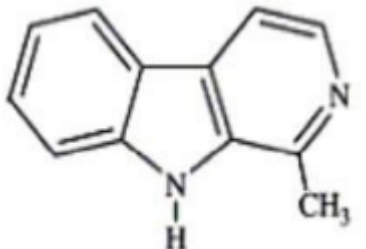
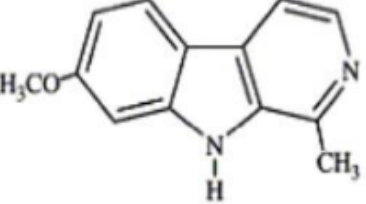
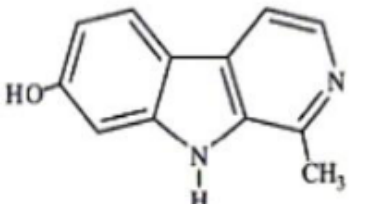
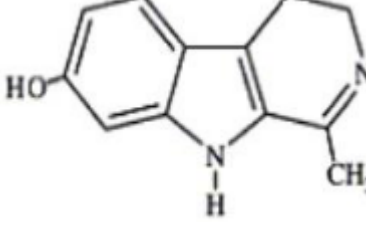
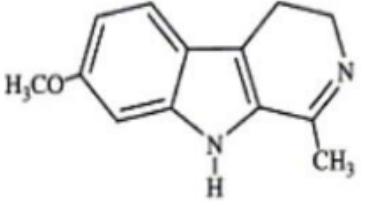
Tabela 9: Principais flavonoides presentes na *Passiflora incarnata* responsáveis pela ação farmacológica.

 Orientina	 Isoorientina
 Isovitexina	 Vitexina

Fonte: NORTE et al., 2016

Adicionalmente, os alcalóides harmânicos (como a harmina e a harmalina) também presentes na planta, contribuem para a atividade neurofarmacológica. Embora em menor concentração, estes compostos podem atuar como inibidores da monoamina oxidase (IMAO), o que reforça o perfil sedativo da *Passiflora incarnata*. A presença de pequenas quantidades de GABA na própria planta também é mencionada em alguns estudos, sugerindo uma possível contribuição para o efeito final. Em suma, a ação farmacológica da *Passiflora incarnata* é o resultado da interação entre seus diversos componentes, com os flavonoides desempenhando o papel principal na mediação de seus efeitos terapêuticos (SANTOS; GALINDO; QUEIROZ, 2020).

Tabela 10: alcalóides harmânicos presentes na *Passiflora* sp.

 Harmana	 Harmina	 Harmol
 Harmalol	 Harmalina	

Fonte: RODRIGUES, 2013.

A *Passiflora incarnata* L ainda não está descrita e padronizada como fitoterápico na Farmacopeia Brasileira, porém suas informações oficiais estão descritas e regulamentadas em diretrizes internacionais, como Agência Europeia de Medicamentos (2023) e Farmacopeia Europeia, assim como diretrizes regulatórias de outros países. Dessa forma, a tabela apresentada sintetiza as principais informações acerca da *Passiflora incarnata* L dos critérios de qualidade específicos para a P. incarnata presentes na Farmacopeia Europeia (2023).

Tabela 8: Padrões de qualidade de *Passiflora incarnata* L.

Nomenclatura botânica:	<i>Passiflora incarnata</i> L. (família: Passifloraceae).
Parte usada:	Folhas.
Identificação e quantificação:	Macroscopia, microscopia e cromatografia em camada delgada (TLC) para flavonoides (vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina)
Indicações terapêuticas:	Ansiolítico e sedativo leve.
Principais classes químicas:	Fitosteróis, heterosídeos cianogênicos, alcaloides indólicos (menos de 0,03%), flavonoides (di-C-heterosídeos de flavonas até 2,5%, vitexina e apigenina) e cumarinas
Formas farmacêuticas:	Planta fresca (in natura), droga vegetal (encapsulada), extrato fluido e tintura.
Vias de administração e posologia (dose e intervalo):	Oral. Para adolescentes e adultos: infusão da droga vegetal - 1-2 g em 150 mL de água fervente, tomar 1-4 vezes por dia (10 a 15 minutos após o preparo). Droga vegetal encapsulada – 0,5-2 g, 1-4 vezes por dia. Extrato fluido (1:1 em álcool etílico 25%) - 0,5 a 1,0 mL, 3 vezes ao dia. Tintura (1:8 em álcool 45%) - 0,5 a 2,0 mL, 3 vezes ao dia. A posologia recomendada para adultos é de 3-5 vezes ao dia, e para adolescentes de 3 vezes ao dia.
Umidade e cinzas:	Umidade máx. 12%; cinzas totais máx. 14%; cinzas insolúveis em ácido máx. 2%

Teor de marcadores e matérias estranhas:	Mínimo de 1,5% de flavonoides totais (expressos em vitexina) e no máximo 2% de matérias estranhas.
--	--

Fonte: (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023; EMA, 2023).

4.4.5 Kava (*Piper methysticum*)

A kava (*Piper methysticum*) é largamente consumida nas ilhas do Pacífico Sul e detém propriedades psicoativas, especialmente ações calmantes e relaxantes, sendo utilizada em países ocidentais como um ansiolítico natural nas décadas recentes. A kava também tem sido usada para o tratamento de sintomas associados à depressão, câncer, convulsões, insônia e menopausa, entre outros. No entanto, além dos seus efeitos benéficos à saúde, a Kava tem sido associada a danos hepáticos, lesões cutâneas e outros efeitos tóxicos em seus consumidores, suscitando a necessidade de avaliar tais efeitos e assegurar o tratamento das comorbidades mencionadas de forma eficaz e segura (SOARES; DINIS-OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2022).

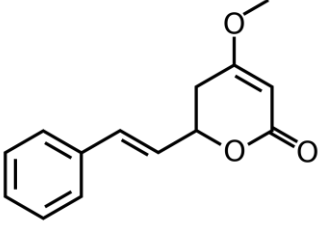
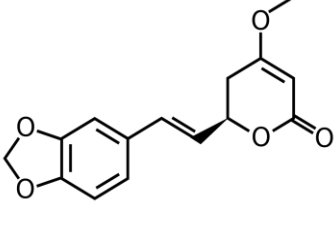
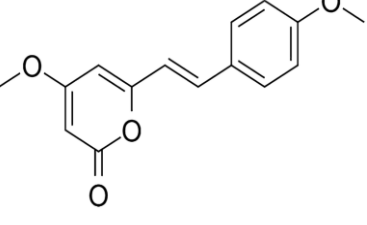
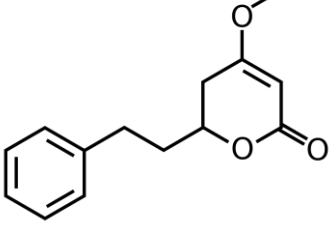
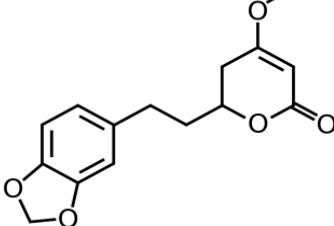
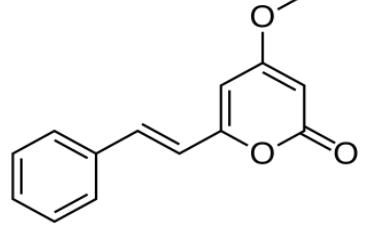
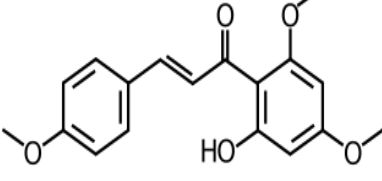
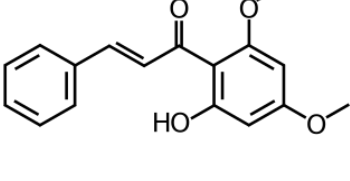
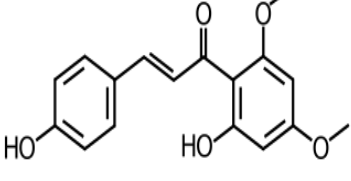
A utilização da kava é estritamente contraindicada para indivíduos com histórico de doenças hepáticas, incluindo hepatite e cirrose, bem como para pessoas com predisposição a problemas no fígado. A planta não deve ser consumida por mulheres grávidas ou lactantes, nem por crianças, devido à ausência de dados de segurança para esses grupos. Adicionalmente, seu uso é contraindicado em conjunto com álcool ou outros depressores do sistema nervoso central, como medicamentos ansiolíticos, sedativos ou antidepressivos, pois a combinação pode potencializar os efeitos sedativos e aumentar o risco de toxicidade hepática.

Os efeitos adversos da kava são mais comuns do que se imagina. Entre eles, destacam-se reações cutâneas conhecidas como dermatopatia por kava (pele seca, escamosa e amarelada), sonolência, tontura e desconforto gastrointestinal. Em doses elevadas e, principalmente, quando combinada com álcool ou em pessoas com problemas hepáticos preexistentes, a toxicidade da planta pode ser severa. Os efeitos tóxicos incluem lesões hepáticas graves, que podem evoluir para hepatite fulminante e falência hepática, levando à necessidade de transplante de fígado. Por essa razão, diversas agências de saúde internacionais emitiram alertas e restrições sobre o uso da kava, ressaltando a preocupação com a hepatotoxicidade (Manual MSD, [s.d.]).

Com relação aos aspectos bioquímicos e de produção, a Kava é uma planta arbustiva que tem seu extrato obtido a partir da pulverização de raízes secas de diferentes espécies de *Piper methysticum*. Os principais constituintes responsáveis pela atividade biológica do Kava

são Lactonas lipofílicas chamadas kavalactonas. Dezenove kavalactonas foram identificadas as quais podem ser metabolizadas pelo fígado por intermédio da ação de enzimas do citocromo P450 (CYP450). No entanto, apenas seis kavalactonas são consideradas responsáveis por aproximadamente 96% da atividade farmacológica, a saber: cavaína, di-hidrocavaína, metisticina, di-hidrometisticina, yangonina e desmetoxi-yangonina. A kavaína, metisticina e di-hidro-kavaína são consideradas as kavalactonas detentoras de efeitos no sistema nervoso central mais evidentes. Em menores concentrações são encontradas chalconas (flavokavaínas A, B e C), aminoácidos e minerais como alumínio, ferro, magnésio, cálcio e sódio. As flavokavainas B induzem a apoptose de células cancerígenas ao gerar espécies reativas de oxigênio, podendo ser o principal constituinte responsável pela hepatotoxicidade dessa planta (SOARES; DINIS-OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2022).

Tabela 9: Estruturas químicas das principais Kavalactonas e flavokaínas (B).

 Kavain	 Metisticina	 Yangonin
 Di-hidro-kavaína	 Di-hidrometisticina	 Desmetoxiangonina
 Flavokavain A	 Flavokavain B	 Flavokavain C

Fonte: SOARES; DINIS-OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2022.

O mecanismo proposto para elucidar o efeito ansiolítico de Kava tem como sítio de ação o sistema GABAérgico, visto que uma modulação positiva de múltiplos sítios de ligação de benzodiazepínicos, incluindo GABA-A e GABA-B, da kavaína, yangonina, desidrometisticina e desmetoxi-yangonina, por meio do aumento do deslocamento e da ligação do ligante. Estudos pré-clínicos também demonstram a ocorrência de desvios metabólicos do GABA, como a modulação do bloqueio do canal iônico de cálcio do substrato do receptor da monoamina oxidase-B, inibindo assim o glutamato e promovendo a síntese de GABA. Savage et al. (2023) demonstraram que os níveis de GABA são modulados pelo tratamento com Kava, assim como constataram que os níveis regionais de concentração de GABA podem estar associados aos sintomas de ansiedade no TAG. No entanto, os resultados desse estudo também indicaram que o aumento dos níveis de GABA pode acontecer sem alterações concomitantes nos sintomas da ansiedade, evidenciando a multifatorialidade dos perfis de sintomas no TAG e seus precursores (K. Savage et al., 2023).

Tabela 10: Padrões de qualidade de *Piper methysticum* G. Forst.

Nomenclatura botânica:	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.
Parte usada:	Rizoma descascado, inteiro, fragmentado ou pulverizado. (WHO, 2007; EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023)
Identificação:	Macroscopia: rizomas cilíndricos, castanho-claros a amarelo-acinzentados, com nós evidentes; odor aromático, sabor picante e amargo. Microscopia: presença de amido abundante, fibras lignificadas e células secretoras contendo resina. (WHO, 2007)

Indicações terapêuticas:	Tradicionalmente usado para alívio da ansiedade, tensão e agitação, bem como para distúrbios do sono relacionados ao estresse. Uso oral reconhecido como tradicional na Europa e pela OMS. (WHO, 2007; EMA, 2016)
Principais classes químicas:	Kavalactonas (kavaina, dihidrokavaina, metisticina, diidrometisticina, yangonina, desmetoxiangonina). (WHO, 2007; EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023)
Teor de marcadores e matérias estranhas:	Rizoma deve conter mínimo de 30 g/kg de kavalactonas totais (3%) calculadas como kavaina, em relação à droga seca e no máximo 2% de matérias estranhas (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023)
Formas farmacêuticas:	Rizoma em pó, extrato seco padronizado em kavalactonas, tintura alcoólica. (WHO, 2007; EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023)
Vias de administração e posologia (dose e intervalo):	Uso oral em cápsulas, comprimidos, extratos secos (120–210 mg/dia de kavalactonas), tinturas (2–4 mL até 3x/dia) ou infusões do rizoma (2–4 g até 3x/dia), por no máximo 3 meses (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023; WHO, 2007; EMA, 2016).
Umidade e cinzas:	Umidade máx. 12%; cinzas totais máx. 6%; cinzas insolúveis em ácido máx. 1%. (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023)

Fonte: (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2023; WHO, 2007; EMA, 2016).

4.4.6 *Matricaria chamomilla* L. (camomila)

Matricaria chamomilla, conhecida comumente como camomila, é uma planta medicinal amplamente utilizada, pertencente à família Asteraceae. É uma planta resistente ao frio e adapta-se a diferentes solos, sendo originária do sul e leste da Europa e do norte e oeste da Ásia e, atualmente, largamente distribuída por todo o mundo (DE OLIVEIRA et al., 2023). A camomila possui uma ampla variedade de compostos químicos, a saber, flavonoides, cumarinas, óleos voláteis, terpenos, esteróis e ácidos orgânicos, entre outros. Em função dessa

variedade de compostos, a camomila detém diversas atividades farmacológicas, como efeitos anticancerígenos, anti-infecciosos, anti-inflamatórios, antioxidantes, hipoglicêmicos, hipotensores, hipolipidêmicos, antialérgicos, antidepressivos e neuroprotetores (DAI et al., 2022).

Os compostos bioativos da camomila estão presentes principalmente em flores secas ou frescas. Óleos essenciais e infusões são usados em preparações medicinais. No preparo de óleos essenciais, a flor gera não mais que 2% de óleo volátil, que contém mais de 120 constituintes. Os principais constituintes do óleo incluem terpenóides, principalmente os sesquiterpenos e α -bisabolol. Outros componentes, como cumarinas, ácidos fenólicos e flavonoides, são solúveis em água, de modo que exercem seus efeitos quando consumidos como chá. Os principais flavonóides presentes são apigenina, quercetina, patuletina e luteolina em concentrações de 16,8%, 9,9%, 6,5% e 1,9%, respectivamente, cujas concentrações variam de acordo com a espécie e do cultivo. As cumarinas presentes são herniarina e umbeliferona em concentração de 0,1%. É importante salientar que a composição química da planta varia de acordo com o tipo de solo, diferentes origens genótípicas e variações ambientais (SAH et al., 2022).

O mecanismo responsável pela ação ansiolítica promovida pela camomila ainda não é completamente elucidado. No entanto, estudos teciduais demonstraram que determinados constituintes desta planta modulam a função dos receptores GABA por meio de efeitos de ligantes no sítio central do benzodiazepínico, com redução das correntes de Cl⁻ ativadas por GABA. O flavonoide apigenina tem sido amplamente investigado com efeitos ansiolíticos como um agonista inverso de benzodiazepínico, potencialmente com ação bifásica por meio de subunidades receptoras semelhantes às benzodiazepínicas (SAVAGE et al., 2017). Os constituintes do extrato de camomila também podem afetar a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA), que modula o TAG e os sintomas depressivos. No entanto, há uma escassez de informações atualizadas concernentes ao mecanismo pelo qual esse efeito é alcançado (AMSTERDAM et al., 2019).

A camomila (*Matricaria recutita*) é uma planta medicinal comumente usada para diversos fins, mas é crucial entender suas indicações, contraindicações e possíveis efeitos. Ela é oficialmente indicada para problemas gastrointestinais leves, como gases, cólicas e indigestão, além de atuar como sedativo e ansiolítico, ajudando com ansiedade leve e insônia. Externamente, é usada para inflamações na pele e, em gargarejos, para inflamações na boca e garganta.

No entanto, existem contraindicações importantes. Pessoas com alergia a plantas da família Asteraceae, como a ambrósia, devem evitá-la. Embora seja considerada segura em doses

alimentares, seu uso medicinal durante a gravidez e a amamentação não é recomendado sem orientação médica. A camomila também pode interagir com medicamentos sedativos e anticoagulantes, como a varfarina, aumentando o risco de sonolência ou sangramento, respectivamente (BRASIL, 2014).

Os efeitos adversos são geralmente leves. Reações alérgicas como dermatite de contato e urticária podem ocorrer em pessoas sensíveis. Em casos raros e graves, pode haver anafilaxia. O consumo excessivo pode causar náuseas e vômitos. A camomila possui baixa toxicidade quando usada nas doses recomendadas, e não há relatos de toxicidade grave. Contudo, é sempre prudente consultar um profissional de saúde antes de iniciar qualquer tratamento, especialmente se você já toma outros medicamentos (BRASIL, 2014).

Na indústria farmacêutica e as farmácias de manipulação oferecem produtos controlados para usos específicos. As cápsulas e comprimidos contêm extratos padronizados, garantindo uma dose consistente do princípio ativo, e são indicados para o tratamento de ansiedade e problemas digestivos. Também há o extrato fluido ou a tintura, soluções concentradas que são diluídas e usadas para tratar flatulência e cólicas. Para uso externo, a camomila é incorporada em cremes e pomadas para acalmar irritações na pele, eczemas e assaduras, aproveitando suas propriedades anti-inflamatórias. Por fim, existem soluções orais que utilizam o extrato da planta para gargarejo, ajudando a tratar inflamações e irritações na boca e garganta (BRASIL, 2014).

A camomila está oficialmente reconhecida pela ANVISA tanto na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019) quanto na lista de fitoterápicos de registro simplificado (RDC 26/2014), de modo que foram estabelecidas diretrizes nacionais para métodos e procedimentos de padronização para esse fitoterápico no Brasil. Nesse sentido, a Farmacopeia Brasileira, a partir da confecção de monografias, tem como finalidade garantir o controle de qualidade deste fitoterápico no Brasil, permitindo, assim, o seu uso seguro e eficaz. São apresentados a seguir os testes de controle e padronização da camomila presentes na Farmacopeia Brasileira (2019).

Tabela 8: Padrões de qualidade e uso de *Matricaria chamomilla* L.

Nomenclatura botânica:	<i>Matricaria chamomilla</i> L.
Parte usada:	Inflorescências.
Identificação:	Capítulos florais secos de 10–17 mm, com flores marginais brancas e centrais amarelas; microscopia mostra parênquima com gotas de óleo, grãos de pólen tricolpados e fragmentos do fruto. A descrição microscópica do pó é feita quando a amostra satisfaz a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos.
Indicações terapêuticas:	Antiespasmódico, ansiolítico e sedativo leve. Anti-inflamatório em afecções da cavidade oral.
Principais classes químicas:	Flavonoides (apigenina, luteolina). Cumarina (umbeliferona). Óleo essencial (farneseno, alfa-bisabolol, óxidos de alfa-bisabolol, alfa-camazuleno, espiroéteres).
Formas farmacêuticas:	Infuso, cápsula ou comprimido contendo extrato seco (padronizado em 1,2% de apigenina). Extrato fluido (1:1): em solução hidroetanólica a 45%.
Teor de marcadores e matérias estranhas:	a droga vegetal deve conter no mínimo 0,4% de óleo volátil e 0,25% de apigenina-7-O-glicósido, expressos em relação à droga seca e no máximo 5,0% de matérias estranhas.
Vias de administração e posologia (dose e intervalo):	Oral: Administrar 150 ml do infuso (5-10 min após o preparo), 3-4 vezes entre as refeições (acima de 12 anos). Administrar 1-4 ml do extrato fluido para adultos (3 vezes ao dia) ou 0,6-2 ml em dose única (crianças maiores que 3 anos). Não utilizar em crianças menores de 3 anos. Bochechos e/ou gargarejos: administrar o infuso (5- 10 minutos após o preparo), 3 vezes ao dia. Uso externo. Compressas: utilizar a infusão preparada com 30-100 g de droga vegetal em 1000 ml de água. Infuso: 6-9 g em 150 ml ou 30-100 g em 1000 ml

Umidade e cinzas:	Perda por dessecação no máximo 12,0%.; cinzas totais máx. 10%; cinzas insolúveis em ácido máx. 1%. (EUROPEAN PHARMACOPUEIA, 2023)
Contagem do número total de micro-organismos mesófilos e patogênicos, aflatoxinas, metais pesados e resíduos de agrotóxicos.	Cumpra o teste.
Material fragmentado:	No máximo 25,0%.

Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019.

4.4.7 Fitoterápicos na Farmácia Viva

O programa Farmácia Viva é uma estratégia do Sistema Único de Saúde (SUS) que busca resgatar e valorizar o uso de plantas medicinais, integrando-as à saúde pública. O seu funcionamento ocorre em um ciclo completo, começando com o cultivo sustentável de plantas medicinais em hortos próprios, garantindo que não haja o uso de agrotóxicos. Após a colheita no tempo ideal, a matéria-prima passa por um rigoroso controle de qualidade, no qual é analisada para verificar a pureza e a concentração dos princípios ativos. Somente após essa aprovação, as plantas são transformadas em produtos como chás, pomadas e tinturas, que são, então, dispensados à população nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). A camomila (*Matricaria recutita*), a valeriana (*Valeriana officinalis*) e a passiflora (*Passiflora incarnata*) são fitoterápicos comumente produzidos nesse programa, pois suas propriedades terapêuticas são bem documentadas e as plantas se adaptam eficientemente ao clima do Brasil. No entanto, o programa não inclui a *ashwagandha* ou a *kava*, pois a primeira não é nativa e a segunda apresenta riscos de toxicidade, o que vai de encontro à política de segurança do programa. Além disso, a seleção das plantas depende das diretrizes do Ministério da Saúde e da viabilidade de

cultivo em cada região, estabelecendo-se, assim, a sua possível introdução no Sistema de Saúde Público Brasileiro (BRASIL, 2009; ANVISA, 2021).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão teve como objetivo principal analisar criticamente as evidências científicas sobre a utilização de fitoterápicos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). A partir da metodologia de busca e seleção de artigos, foi possível identificar os principais achados em relação à eficácia, segurança e mecanismos de ação de diversas plantas medicinais.

A análise dos estudos selecionados demonstrou que a fitoterapia representa uma alternativa promissora no tratamento do TAG. Em relação à *Valeriana officinalis*, por exemplo, os resultados indicam um efeito sedativo e ansiolítico. O artigo de Savage et al. (2013), citado na revisão, aponta que extratos de *Passiflora incarnata* e *Valeriana officinalis* combinados demonstraram efeitos ansiolíticos e sedativos em modelos animais, sugerindo um potencial sinergia entre os compostos.

Um dos principais focos é a compreensão dos mecanismos de ação que justificam o uso desses fitoterápicos. Os estudos revisados como Savage et al. (2023) e Mineo et al. (2017) indicam, de forma consistente, que os efeitos ansiolíticos são, em grande parte, mediados pela interação com o sistema gabaérgico, mais especificamente pela modulação dos receptores GABA-A, o que corrobora a fundamentação teórica sobre a fisiopatologia do TAG.

Além disso, a revisão permitiu identificar importantes lacunas metodológicas. A falta de padronização na produção dos extratos e a variação nas doses utilizadas nos diferentes estudos são pontos cruciais que afetam a comparabilidade e a validade dos resultados. Tais inconsistências reforçam a necessidade de um rigor científico maior na pesquisa com fitoterápicos, a fim de garantir sua segurança e eficácia.

Em relação aos resultados, na dose única, do extrato seco de *Passiflora incarnata* L. o grupo experimental teve uma diminuição da frequência cardíaca (FC), mas sem alteração nas medidas psicológicas. Já nas doses múltiplas, o grupo experimental apresentou redução na pressão arterial sistólica (PAS), queda nos escores do IDATE-E e redução na temperatura das extremidades (TE). Quanto aos efeitos colaterais, na dose única houve mais relatos de nervosismo e ansiedade, enquanto nas doses múltiplas os relatos mais comuns foram de

sonolência e cefaleia. No entanto, o estudo menciona que a *Passiflora* causou menos efeitos adversos do que o medicamento sintético Oxazepam (Akhondzadehw et al., 2001).

Os estudos sugerem que o composto fitoterápico CPV (*Passiflora alata* e a *Valeriana officinalis*), pode ser uma alternativa promissora para o tratamento da ansiedade, oferecendo os possíveis benefícios ansiolíticos sem os efeitos colaterais de comprometimento da memória associados aos benzodiazepínicos. (GOLUART et al., 2005)

Além da análise da eficácia, um dos aspectos mais críticos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) com fitoterápicos é a avaliação de seu perfil de segurança e toxicidade. Embora sejam frequentemente percebidos como "naturais" e, portanto, inofensivos, os compostos de origem vegetal possuem atividade farmacológica e, por consequência, potencial para causar efeitos adversos. É de grande importância ressaltar uma abordagem cautelosa, considerando os riscos associados ao uso inadequado dessas substâncias.

Os estudos sobre as plantas medicinais mais abordadas, como a Valeriana, a Passiflora e a Ashwagandha, geralmente indicam um perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais leves e transitórios, como tontura e desconforto gastrointestinal. No entanto, é imprescindível reconhecer que a variabilidade na concentração dos princípios ativos, a presença de contaminantes e o uso prolongado podem alterar este quadro.

Apesar de a maioria dos fitoterápicos revisados, como a Valeriana, a Passiflora e a Ashwagandha, ser considerada segura em doses terapêuticas, a definição de uma dose tóxica exata é um desafio significativo na fitoterapia. Essa dificuldade reside na ausência de padronização dos extratos, o que leva a uma variabilidade na concentração dos princípios ativos entre os diferentes produtos. Consequentemente, os efeitos adversos relatados nos estudos não podem ser atribuídos a uma dose específica, mas sim a uma faixa de uso que pode variar consideravelmente entre os indivíduos.

É essa incerteza que justifica a importância de um dos principais pontos discutidos nesta revisão: a necessidade de ensaios clínicos rigorosos e de controles de qualidade mais eficazes, a fim de mitigar os riscos e garantir a segurança do paciente. O caso do Kava, com seu histórico de hepatotoxicidade, serve como um lembrete de que a toxicidade não é apenas uma questão de dose, mas também de pureza, origem e processamento do material vegetal (Manual MSD, [s.d.]).

A análise detalhada dos artigos selecionados para esta revisão, cujos achados estão metodicamente sintetizados no Quadro 1, serviu como a principal base para a presente seção. Este quadro não apenas consolida as evidências científicas, mas também orienta a discussão sobre a eficácia, os mecanismos de ação e o perfil de segurança dos fitoterápicos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG).

Conforme evidenciado no Quadro 1, a *Valeriana officinalis* e a *Passiflora incarnata* emergem como os fitoterápicos mais investigados, com um volume significativo de evidências de eficácia ansiolítica. Os dados do quadro indicam, de forma consistente, que seus efeitos estão intimamente ligados à modulação do sistema Gabaérgico, mimetizando, em certa medida, a ação de fármacos sintéticos. Essa convergência de mecanismos farmacológicos reforça a eficácia biológica da fitoterapia como uma alternativa terapêutica, pois os seus efeitos se alinham com a fisiopatologia da ansiedade abordada na fundamentação teórica. Além disso, revela que outros fitoterápicos, como a *Ashwagandha*, também apresentam resultados promissores, atuando na redução dos níveis de cortisol e no suporte ao eixo HPA, o que contribui para a resposta ao estresse.

No entanto, a síntese de dados apresentada no também expõe as principais lacunas metodológicas que limitam a generalização dos resultados. A heterogeneidade dos estudos, em termos de dosagem, formulação dos extratos e tamanho da amostra, constitui um obstáculo significativo para a comparação direta dos achados. Tal inconsistência dificulta a padronização e a replicação de resultados, comprometendo a validação científica. Essa análise crítica é crucial, pois, apesar de a maioria dos fitoterápicos revisados ser considerada segura em doses terapêuticas, a falta de dados conclusivos sobre efeitos adversos a longo prazo e a ausência de padronização geram incertezas (Mikulska et al., 2023).

Em suma, o Quadro 1 serve como um guia para esta discussão, fornecendo evidências que reforçam o potencial da fitoterapia, mas também expõem suas limitações. A síntese dos dados demonstra que, para que os fitoterápicos sejam uma opção segura e eficaz, é imperativo que a pesquisa avance em direção a um maior rigor científico e padronização.

Quadro 1: Distribuição dos artigos de acordo com o título, autor, metodologia e resultados.

Título	Autor / ano de publicação	Metodologia	Resultados
Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam Em português: Maracujá no tratamento da ansiedade generalizada: Um ensaio-piloto duplo-cego, randomizado e controlado com oxazepam	Akhondzadeh, S, Naghavi, HR, Vazirian, M, Shayeganpour, A, Rashidi, H, Khani, M (2001)	Ensaio clínico piloto, duplo-cego e randomizado, duplo-cego e controlado. Extrato de <i>Passiflora incarnata</i> (45 gotas/dia) + comprimido de placebo (18 pacientes). Oxazepam (30 mg/dia) + gotas de placebo (18 pacientes).	A passiflora obteve um efeito semelhante ao medicamento sintético Oxazepam no tratamento da ansiedade generalizada, mas com a vantagem de causar menos efeitos colaterais.
<i>Valeriana officinalis</i> Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans Em português: Extrato de Raiz de <i>Valeriana officinalis</i> Modula Circuitos Excitadores Corticais em Humanos.	L. Mineo, C. Concerto, D. Patel, T. Mayorga, M. Paula, E. Chusid, E. Aguglia e F. Battaglia (2017)	Estudo duplo-cego, randomizado e cruzado, controlado por placebo. Os participantes foram 15 voluntários saudáveis que receberam 900 mg de extrato de <i>Valeriana officinalis</i> ou um placebo (vitamina E). A excitabilidade do córtex motor foi avaliada usando a estimulação magnética transcraniana (TMS) em três momentos: antes da administração e 1 hora e 6 horas depois.	A conclusão do estudo foi que uma dose oral única de extrato de <i>Valeriana officinalis</i> modula os circuitos facilitatórios intracorticais em humanos.

An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (Withania somnifera) extract Em português: Uma investigação sobre as ações farmacológicas e de alívio do estresse de um extrato de ashwagandha (Withania somnifera)	Adrian L. Lopresti, Stephen J. Smith, Hakeemudin Malvi e Rahul Kodgule. (2019)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 60 dias. Sessenta adultos com estresse autodeclarado foram alocados aleatoriamente para tomar um placebo ou 240 mg de um extrato padronizado de ashwagandha uma vez por dia. Os resultados foram medidos usando as escalas HAM-A e DASS-21, e alterações nos níveis de cortisol, DHEA-S e testosterona.	A suplementação com o extrato de ashwagandha demonstrou reduzir significativamente os sintomas de estresse, ansiedade e depressão em adultos com estresse autodeclarado. A análise hormonal também mostrou uma diminuição nos níveis de cortisol e DHEA-S, sugerindo que os efeitos da planta estão relacionados à modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O estudo não relatou eventos adversos, indicando que o extrato foi seguro para os participantes.
--	---	---	---

A Standardized Withania somnifera (Linn.) Root Extract with Piperine Alleviates the Symptoms of Anxiety and Depression by Increasing Serotonin Levels: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Em português: Um Extrato Padronizado de Raiz de Withania somnifera (Linn.) com Piperina Alivia os Sintomas de Ansiedade e Depressão Aumentando os Níveis de Serotonina: Um Estudo Duplo-Cego, Randomizado e controlado por Placebo.	Muhammed Majeed, Kalyanam Nagabhushanam, Avinash Murali, Devarajan T Vishwanathan, Ramamohan V Mamidala e Lakshmi Mundkur. (2024)	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com duração de 90 dias. Setenta participantes com depressão e ansiedade leve a moderada foram divididos aleatoriamente para receber um extrato padronizado de raiz de Ashwagandha (ARE) ou um placebo, uma vez ao dia, à noite. A eficácia foi avaliada pela mudança nas pontuações das escalas de avaliação de depressão (HDRS) e ansiedade (HARS), na qualidade do sono (GSQS) e na qualidade de vida (QOL).	A suplementação com o extrato de <i>Ashwagandha</i> (ARE) foi significativamente mais eficaz que o placebo. Os participantes que tomaram o extrato apresentaram melhorias significativas nas pontuações de ansiedade (HARS), depressão (HDRS), qualidade do sono (GSQS) e qualidade de vida (QOL) nos dias 30, 60 e 90. Além disso, os níveis séricos de serotonina aumentaram no grupo que usou o extrato de <i>Ashwagandha</i>, enquanto no grupo placebo houve uma diminuição. O estudo também observou que o extrato foi bem tolerado e nenhum participante descontinuou o estudo devido a efeitos adversos.
--	--	---	---

Neuroimaging Insights: Kava's (Piper methysticum) Effect on Dorsal Anterior Cingulate Cortex GABA in Generalized Anxiety Disorder Em português: Percepções por Neuroimagem: O Efeito da Kava (Piper methysticum) no GABA do Córtex Cingulado Anterior Dorsal em Transtorno de Ansiedade Generalizada	Karen Savage, Jerome Sarris, Matthew Hughes, Chad A. Bousman, Susan Rossell, Andrew Scholey, Con Stough e Chao Suo. (2023)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 8 semanas. Ele fez parte de um ensaio maior de 16 semanas chamado KGAD (Kava for the Treatment of GAD). A pesquisa investigou os níveis de GABA no córtex cingulado anterior dorsal (dACC) em 37 adultos com transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os níveis de GABA foram medidos no início e após a administração diária de Kava ou placebo por 8 semanas, utilizando espectroscopia de ressonância magnética de prótons (1H-MRS).	Constatou que o grupo que recebeu Kava teve uma redução significativa nos níveis de GABA no dACC em comparação com o grupo placebo. Essa redução pode sinalizar um efeito inibitório. A pesquisa concluiu que os níveis de GABA no dACC, que não haviam sido examinados anteriormente em pessoas com TAG, podem servir como um biomarcador para diagnóstico e resposta ao tratamento.
Kava for generalised anxiety disorder: A 16-week double-blind, randomised, placebo-controlled study Em português: Kava para transtorno de ansiedade generalizada: Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de 16 semanas	J. Sarris, G. J. Byrne, C. A. Bousman, L. Cribb, K. M. Savage, O. Holmes, J. Murphy, P. Macdonald, A. Short, S. Nazareth, E. Jennings, S. Thomas, E. Ogden, S. Chamoli, A.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 16 semanas. Investigou um extrato aquoso de raiz de Kava seco (padronizado para 120 mg de cavolactonas duas vezes por dia) em 171 participantes não medicados com transtorno de ansiedade generalizada (TAG). O objetivo era avaliar a eficácia e segurança da Kava no tratamento do TAG a longo prazo.	A análise dos 171 participantes revelou uma diferença não significativa na redução da ansiedade entre os grupos Kava e placebo. O estudo concluiu que esse extrato específico de Kava não foi eficaz para o transtorno de ansiedade generalizada diagnosticado. Embora a Kava tenha sido bem tolerada, os participantes do grupo Kava relataram com mais frequência "memória ruim" e "tremores". O estudo também notou que as anormalidades nos testes de função

	Scholey e C. Stough. (2019)		hepática foram significativamente mais frequentes no grupo Kava.
A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (<i>Crocus sativus</i> L.) in the treatment of anxiety and depression Em português: Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de Açafrão (<i>Crocus sativus</i> L.) no tratamento de ansiedade e depressão.	Mohsen Mazidi, Maryam Shemshian, Seyed Hadi Mousavi, Abdolreza Norouzy, Tayebe Kermani, Toktam Moghiman, Akram Sadeghi, Naghme Mokhber, Majid Ghayour-Mobarhan e Gordon A. A. Ferns. (2016)	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com duração de 12 semanas. Sessenta pacientes adultos com ansiedade e depressão foram designados aleatoriamente para receber uma cápsula de 50 mg de açafrão ou um placebo, duas vezes ao dia. A eficácia foi medida com os questionários Beck Depression Inventory (BDI) e Beck Anxiety Inventory (BAI) no início do estudo, na semana 6 e na semana 12.	O estudo concluiu que os suplementos de açafrão tiveram um efeito significativamente maior nas pontuações de BDI e BAI em comparação com o placebo após 12 semanas de tratamento. A pesquisa indica que o açafrão tem um impacto significativo no tratamento da ansiedade e da depressão, e os efeitos colaterais foram raros.

Saffron, a standardised extract from saffron (<i>Crocus sativus</i> L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study Em português: Saffron, um extrato padronizado de açafrão (<i>Crocus sativus</i> L.) para o tratamento de sintomas de ansiedade e depressão em jovens: Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Adrian L. Lopresti, Peter D. Drummond, Antonio M. Inarejos-García e Marin Prodanov. (2018)	O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de 8 semanas. Ele incluiu jovens de 12 a 16 anos com sintomas leves a moderados de ansiedade ou depressão. Os participantes receberam um extrato de açafrão ou um placebo, e os resultados foram avaliados usando a Escala de Ansiedade e Depressão Infantil Revisada (RCADS), nas versões para jovens e para pais.	Com base nos auto-relatos dos próprios jovens, o extrato de açafrão foi associado a melhorias significativas em sintomas como ansiedade de separação, fobia social e depressão. A pontuação total de sintomas internalizados diminuiu em 33% no grupo do açafrão, em comparação com 17% no grupo do placebo. No entanto, os relatos dos pais sobre as melhorias foram inconsistentes. O extrato de açafrão foi bem tolerado e houve uma tendência de redução de dores de cabeça nos participantes que o tomaram
Assessment of Withania somnifera root extract adequacy in patients with generalized anxiety disorder: A randomized	Zahra Ghorbani, Elham Nazem e Mahnaz Mirghafourvand. (2013)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Quarenta pacientes com diagnóstico confirmado de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) foram divididos aleatoriamente em um grupo de tratamento (1g de extrato de W. somnifera por dia, n=22) e um grupo de placebo (n=18). Todos os participantes já	A comparação das pontuações na escala HAM-A ao longo do estudo revelou que o grupo de tratamento teve uma melhora significativamente maior do que o grupo de placebo. A pontuação HAM-A diminuiu em 14 unidades no grupo de tratamento, em comparação com 8 unidades no grupo de placebo. Os resultados foram estatisticamente significativos

double-blind placebo-controlled trial Em português: Avaliação da adequação do extrato de raiz de Withania somnifera em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo		estavam sob tratamento com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs). O ensaio durou seis semanas, e a gravidade dos sintomas foi avaliada usando a Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) no início, na segunda e na sexta semana.	na segunda e na sexta semana. O extrato foi considerado seguro e nenhum efeito adverso foi observado durante o ensaio. O estudo concluiu que o extrato de Withania somnifera pode ser um complemento seguro e eficaz aos ISRSs no tratamento do TAG
Crocus sativus L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial Em português: Crocus sativus L. versus Citalopram no Tratamento do Transtorno Depressivo Maior com	A. Ghajar, S. M. Neishabouri, N. Velayati, L. Jahangard, N. Matinnia, M. Haghighi, A. Ghaleiha, M. Afarideh, S. Salimi, A. Meysamie e S.	Ensaio clínico duplo-cego e controlado. Sessenta e seis pacientes com transtorno depressivo maior e ansiedade foram randomicamente designados para receber açafrão (30 mg/dia) ou citalopram (40 mg/dia) por 6 semanas. A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) e a Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foram usadas para avaliar os efeitos do tratamento.	Dos 66 participantes, 60 completaram o estudo. Os pacientes que receberam açafrão ou citalopram mostraram uma melhora significativa nas pontuações tanto da Escala de Depressão (HAM-D) quanto da Escala de Ansiedade (HAM-A). A comparação da mudança nas pontuações entre os dois grupos não mostrou uma diferença significativa. O estudo sugere que o açafrão é um tratamento eficaz e tolerável para o transtorno depressivo maior com ansiedade.

Ansiedade: Um Ensaio Clínico Duplo-Cego e Controlado	Akhondzadeh (2016)		
Putative Antidepressant Effect of Chamomile (<i>Matricaria chamomilla</i> L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression Em português: Possível Efeito Antidepressivo do Extrato Oral de Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L.) em Indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada e Depressão Comórbida	Jay D. Amsterdam, Qing S. Li, Sharon X. Xie e Jun J. Mao (2019)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O estudo envolveu 179 participantes com um diagnóstico primário de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Esses participantes foram divididos em dois grupos: um com TAG sem depressão comórbida (n=100) e outro com TAG e depressão comórbida (n=79). Todos os participantes receberam extrato de camomila em uma dose diária de 1500 mg, por um período de 8 semanas. Os pesquisadores usaram modelos de efeitos mistos lineares para identificar mudanças clinicamente significativas nos sintomas de ansiedade e depressão. As avaliações foram feitas com diversas escalas, incluindo a GAD-7, a Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HRSA), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HRSD) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI).	O estudo comparou dois grupos de pessoas com transtorno de ansiedade generalizada (TAG): um com depressão comórbida e outro sem. Ambos os grupos apresentaram uma melhora semelhante nos sintomas de ansiedade ao longo das oito semanas de tratamento. No entanto, o grupo com TAG e depressão comórbida mostrou uma redução significativamente maior nas pontuações dos sintomas centrais de depressão. Além disso, houve uma tendência de redução nas pontuações totais da depressão nesse mesmo grupo. Os autores concluíram que o extrato de camomila pode ter efeitos antidepressivos clinicamente relevantes em pessoas que sofrem de TAG e depressão. Para confirmar essa descoberta, eles sugerem que ensaios clínicos futuros em pacientes com transtorno depressivo maior primário são necessários.

Fonte: Construído pelos autores, 2025.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho, ao realizar uma análise crítica da literatura por meio de uma revisão narrativa, cumpriu seu objetivo de examinar a eficácia e a segurança de fitoterápicos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). A pesquisa demonstrou que, apesar dos avanços nos tratamentos farmacoterapêuticos convencionais, como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN), o alto índice de resistência ao tratamento, a baixa adesão e os efeitos adversos significativos impulsionam a busca por alternativas mais seguras e eficazes.

Nesse contexto, os fitoterápicos emergem como uma opção promissora e viável. A revisão evidenciou o potencial terapêutico de diversas plantas, como a *Valeriana officinalis*, *Ashwagandha*, *Açafrão*, *Passiflora incarnata*, *Kava* e *Camomila*, cujos mecanismos de ação estão relacionados à modulação de sistemas neurotransmissores como GABAérgico e serotoninérgico. A eficácia desses fitoterápicos, corroborada pela sua longa história de uso tradicional e pelo apoio de políticas públicas como a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC), sugere que eles podem atuar tanto como complementos quanto como alternativas à farmacoterapia convencional.

Entretanto, o estudo também reforçou a necessidade de mais pesquisas. Foram identificadas lacunas metodológicas cruciais nos estudos existentes, incluindo a falta de padronização dos extratos, a variabilidade na composição química das plantas e o tamanho amostral insuficiente. A superação desses desafios é fundamental para garantir a segurança, a reprodutibilidade e a eficácia clínica dos fitoterápicos, permitindo sua plena integração ao sistema de saúde.

Em suma, a Fitoterapia representa um caminho relevante e necessário para o aprimoramento dos tratamentos disponíveis para o TAG. As evidências apresentadas indicam que o uso de fitoterápicos pode oferecer uma opção com menores efeitos colaterais e maior adesão para os pacientes, contribuindo para uma abordagem mais abrangente e humanizada da saúde mental. O investimento contínuo em pesquisa e desenvolvimento nesta área é essencial para traduzir o conhecimento tradicional e o potencial da biodiversidade brasileira em soluções terapêuticas cientificamente validadas e acessíveis à população.

6. REFERÊNCIAS

AKHONDZADEH, S. et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 26, p. 363–367, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5. ed. Washington, DC: APA, 2022.

AMSTERDAM, Jay D.; LI, Qing S.; XIE, Sharon X.; MAO, Jun J. Putative antidepressant effect of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oral extract in subjects with comorbid generalized anxiety disorder and depression. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 25, n. 9, p. 937–944, 2019. DOI: 10.1089/acm.2019.0252.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BAMALAN, O. A. et al. Generalized Anxiety Disorder: A Review of Current Literature in Saudi Arabia. **Psychology**, v. 14, n. 01, p. 35–51, 2023.

BÁRIC, H. et al. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Generalized Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Advances in Therapy**, v. 35, n. 3, p. 261–288, 2018.

BALDAÇARA, L. et al. Brazilian Psychiatric Association treatment guidelines for generalized anxiety disorder: perspectives on pharmacological and psychotherapeutic approaches. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 46, p. e20233235, 2024. DOI: 10.47626/1516-4446-2023-3235.

BANDELOW, B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1191, p. 347–365, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome>. Acesso em: 9 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 mai. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – RENISUS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/plantas-medicinais-e-fitoterapicos/ppnmpf/renisus>. Acesso em: 9 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, n. 75, p. 55, 21 abr. 2010.

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

CARMONA, Fabio et al. *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) powdered leaves are effective in treating anxiety symptoms: a phase-2, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 245, 2019. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112060.

CLÁUDIO AZEVEDO PATROCÍNIO, M. et al. **Psicofarmacologia e Psiquiatria Geral Para Graduandos e Generalistas**. 2019.

DE OLIVEIRA, A. R. M. et al. Physicochemical properties, phytochemical profile and antioxidant activity of *Alibertia edulis* (Rich.) A. Rich. fruit. **Heliyon**, [S. l.], v. 9, n. 10, e20203, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20203>.

EMA. *Public statement on Withania somnifera (L.) Dunal, radix*. Draft for public consultation. European Medicines Agency, 2023.

EMA. Community herbal monograph on Piper methysticum G. Forst., rhizoma. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/piperis-methystici-rhizoma>. Acesso em: 15 set. 2025.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Stigma Croci. 9.0 ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2019.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 11th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2023.

] EMA. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>. Acesso em: 14 set. 2025.

FAGAN, H. A.; BALDWIN, D. S. Pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: Current practice and future directions. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 23, n. 6, p. 535–548, 2023.

FAGUNDES, A. M. et al. Transtorno de ansiedade generalizada: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e68388, 2024.

FAN, H. et al. Chemical constituents isolated from *Valeriana officinalis* L. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 93, p. 104143, 2020.

FARIAS, Wanderon S. de et al. Fitoterapia no controle da ansiedade: *Valeriana officinalis*. **Cognitionis Scientific Journal**, Miami, 2024. DOI: 10.38087/2595.8801.387. Acesso em: 24 jul. 2025.

FIGUEREDO, C. A. de; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 381–400, 2014.

GHAJAR, A. et al. *Crocus sativus* L. versus Citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: a double-blind, controlled clinical trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 49, n. 5, p. 208–214, 2016. DOI: 10.1055/s-0042-116159.

HAO, X. et al. Association between anxiety disorder, anxiolytic drugs, and risk of incident Parkinson's disease. **npj Parkinson's Disease**, v. 11, n. 1, 21 ago. 2025.

HANDOM CHEMICALS. Crocus sativus extract product specification. 2023. Disponível em: <https://www.handomchemicals.com/crocus-sativus-extract-product/>. Acesso em: 14 set. 2025.

WHO. *Monographs on selected medicinal plants*. Vol. 4. Geneva: World Health Organization, 2010.

WHO. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization, 2007. v. 3.

GHAJAR, A. et al. *Crocus sativus* L. versus Citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: a double-blind, controlled clinical trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 49, n. 5, p. 208–214, 2016. DOI: 10.1055/s-0042-116159.

KAZEMI, T. et al. The efficacy of crocin of saffron (*Crocus sativus* L.) on the components of metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 6, n. 4, p. 228, 2017.

KEEFE, John R. et al. An exploratory study of salivary cortisol changes during chamomile extract therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. **Journal of Psychiatric Research**, 2017. DOI: 10.1016/j.jpsychres.2017.10.011.

KEEFE, John R. et al. Short-term open-label Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1699–1705, 2016. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.013.

KENDA, M. et al. Medicinal Plants Used for Anxiety, Depression, or Stress Treatment: An Update. **Molecules**, v. 27, n. 18, p. 6021, 2022.

KUMAR, P.; SINGH, K.; LONE, J. F.; GAIROLA, S. Histo-anatomical characterization of aerial and root crude samples of *Withania somnifera* (L.) Dunal. *Indian*

Journal of Natural Products and Resources, v. 14, n. 2, p. 292-299, 2023. DOI: 10.56042/ijnpr.v14i2.4214.

JARUKAS, L. et al. Phytochemical analysis of *Crocus sativus* L. stigmas from different geographical origins. *Molecules*, Basel, v. 27, n. 13, p. 4286, 2022. DOI: 10.3390/molecules27134286.

JOURNAL OF AYURVEDA AND INTEGRATED MEDICAL SCIENCES. Phyto physico-chemical profile of Ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal). *Journal of Ayurveda and Integrated Medical Sciences*, v. 5, n. 5, p. 162-168, 2020. DOI: 10.21760/jaims.2020.v5i5.1130.

JURUENA, M. F. et al. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1191, n. 1191, p. 141–153, 2020.

LOPRESTI, Adrian L. et al. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Medicine**, v. 98, n. 37, e17186, 2019. DOI: 10.1097/MD.00000000000017186.

MAHMOUD TAREQ ABDELWAHED; HEGAZY, M. A.; MOHAMED, E. H. Major biochemical constituents of *Withania somnifera* (ashwagandha) extract: A review of chemical analysis. **Reviews in Analytical Chemistry**, v. 42, n. 1, 2023.

MAO, Jun J. et al. Long-term Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1735–1742, 2016. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.012.

MARRONE, G. et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) and Its By-Products: Healthy Effects in Internal Medicine. **Nutrients**, v. 16, n. 14, p. 2319, 2024.

MISHRA, A.; VARMA, A. A comprehensive review of the generalized anxiety disorder. **Cureus**, v. 15, n. 9, 2023.

MINEO, Ludovico et al. *Valeriana officinalis* root extract modulates cortical excitatory circuits in humans. **Neuropsychobiology**, v. 75, p. 46–51, 2017. DOI: 10.1159/000480053.

MISHRA, A.; VARMA, A. A comprehensive review of the generalized anxiety disorder. **Cureus**, v. 15, n. 9, 2023.

MIKULSKA, P. et al. Ashwagandha (*Withania somnifera*)—Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, p. 1057, 2023.

MOREIRA, M. C. N. et al. Depressão, ansiedade, estresse e apoio social: estudo transversal com cuidadores de crianças com deficiência visual no Rio de Janeiro, Brasil - Views-QoL Study. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2023. DOI: 10.1590/0102-311XPT247622. Acesso em: 24 jul. 2025.

NANDHINI, S.; NARAYANAN, K. B.; ILANGO, K. *Valeriana officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 11, n. 1, p. 36, 2018.

OLIVEIRA, L. M.; MENEZES FILHO, A. C. P.; PORFÍRO, C. A. Uso da *Passiflora incarnata* L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, e2349119487, 2020.

PATRIQUIN, M. A.; MATHEW, S. J. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. **Chronic Stress**, v. 1, n. 1, p. 247054701770399, 2017.

PITSIKAS, N. Constituents of Saffron (*Crocus sativus* L.) as Potential Candidates for the Treatment of Anxiety Disorders and Schizophrenia. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 303, 2016.

SANTOS, A. P. M.; GALINDO, A. S.; QUEIROZ, E. S. Propriedades neuropsicofarmacológicas, compostos quimicamente ativos e uso medicinal da *Passiflora incarnata*. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 57423–57434, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n8-199.

SARRIS, Jerome et al. Kava for generalised anxiety disorder: a 16-week double-blind, randomised, placebo-controlled study. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, 2019. DOI: 10.1177/0004867419891246.

SAVAGE, Karen M. et al. Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 16, n. 493, 2015. DOI: 10.1186/s13063-015-0986-5.

SAVAGE, K. A. et al. Anxiolytic and sedative effects of a herbal product containing extracts of *Passiflora incarnata* and *Valeriana officinalis* in a rat model. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 147, n. 3, p. 542–547, 2013.

SIDDIQUI, M. et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an antidepressant. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 10, n. 4, p. 173, 2018.

SINGH, N.; BHALLA, M.; JAGER, P. de; GILCA, M. An overview on Ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *Phytomedicine*, v. 91, p. 153706, 2021. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153706

SOARES, R. B.; DINIS-OLIVEIRA, R. J.; OLIVEIRA, N. G. An Updated Review on the Psychoactive, Toxic and Anticancer Properties of Kava. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 14, p. 4039, 2022.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

TRACKING universal health coverage: 2017 global monitoring report. Geneva: **World Health Organization**; Washington, DC: **World Bank**, 2017.

SAVAGE, Karen et al. Neuroimaging insights: Kava's (*Piper methysticum*) effect on dorsal anterior cingulate cortex GABA in generalized anxiety disorder. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 21, p. 4586, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15214586>.

BRASIL. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006**. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 jun. 2006.

MANUAL MSD (Versão Saúde para a Família). **Passiflora**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/assuntos-especiais/suplementos-alimentares-e-vitaminas/passiflora>. Acesso em: 15 set. 2025.