

**FACULDADE PATOS DE MINAS
FARMÁCIA**

ALYNE RIBEIRO SEVERO

**FITOTERÁPICOS PARA TRANSTORNO DE
ANSIEDADE GENERALIZADA: uma revisão
sistemática de *Passiflora incarnata* (maracujá),
Matricaria recutita (camomila) e *Melissa
officinalis* (erva-cidreira)**

**PATOS DE MINAS
2016**

ALYNE RIBEIRO SEVERO

**FITOTERÁPICOS PARA TRANSTORNO DE
ANSIEDADE GENERALIZADA: uma revisão
sistemática de *Passiflora incarnata* (maracujá),
Matricaria recutita (camomila) e *Melissa
officinalis* (erva-cidreira)**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas com requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Prof^a Esp. Adriele Laurinda Silva

**PATOS DE MINAS
2016**

Catálogo na fonte – Biblioteca Central da Faculdade Patos de Minas

S498f Severo, Alyne Ribeiro

Fitoterápicos para transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão sistemática de *Passiflora incarnata* (maracujá), *Matricaria recutita* (camomila) e *Melissa officinalis* (erva-cidreira) / Alyne Ribeiro Severo – Patos de Minas, 2016.

38f.

Artigo (Bacharel em Farmácia – Faculdade Patos de Minas - FPM, 2016.

Orientação: Prof^a. Esp. Adriele Laurinda Silva

1. Ansiedade 2. Fitoterápico 3. Ensaio clínico I. Título

CDU: 633.88

Vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

Charles Chaplin

**FITOTERÁPICOS PARA TRANSTORNO DE
ANSIEDADE GENERALIZADA: uma revisão sistemática de
Passiflora incarnata (maracujá),
Matricaria recutita (camomila) e *Melissa officinalis*
(erva-cidreira)**

Alyne Ribeiro Severo¹

Adriele Laurinda Silva²

RESUMO

O objetivo foi desenvolver uma revisão sistemática sobre ensaios clínicos randomizados, mascarados e controlados com placebo ou droga-padrão sobre a eficácia e segurança de *Passiflora incarnata* (maracujá), *Matricaria recutita* (Camomila) e *Melissa officinalis* (Erva-cidreira) para tratamento de Transtorno de Ansiedade Generalizada. Os artigos foram buscados nas bases de dados *PUBMED*, *Scielo* e *Google Scholar*. Os artigos selecionados atenderam os critérios de elegibilidade foram avaliados e discriminados em tabelas, contendo os autores, local, ano, critérios de inclusão e exclusão, resultados, verificação da eficácia por meio de critérios validados para diagnóstico e prognóstico do TAG, a existência de conflitos de interesses. Foram selecionados apenas 7 dos 1.471 artigos encontrados. Nos estudos com *Passiflora incarnata*, houve uma significância do efeito da *Passiflora* comparado com placebo e a droga padrão, obtendo diminuição da ansiedade, sem induzir a sedação. Um estudo foi realizado com *Matricaria recutita*, sugerindo que possa ter efeito ansiolítico em quadros de ansiedade leve. Dois estudos foram realizados com *Melissa officinalis*, um com conflitos de interesse, e outro sugerindo que seu uso pode ser adequado e seguro. Conclui-se que foi

usado um baixo número amostral nos sete estudos inclusos, apresentaram resultados inconclusivos, presença de conflitos de interesses além de vários tipos de vieses. Assim, as evidências científicas são insuficientes para comprovar a eficácia e a prescrição pautada em evidências científicas destes fitoterápicos para o Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Palavras chave: Ansiedade, Fitoterápico e Ensaio Clínico

1 Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas –FPM. Email: nininhars_@hotmail.com

2 Especialista em Manipulação. Docente do Curso de Farmácia da FPM. Email: adriela_silva147@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais com objetivo de cura e tratamento de doenças acompanha as sociedades humanas desde o início de sua existência. Marques postulou que mesmo com a globalização da indústria química e a utilização de medicamentos sintéticos, os produtos provenientes de plantas medicinais ainda detêm uma parcela do mercado mundial, 14 bilhões de um total estimado de 280 bilhões de dólares (cerca de 5% do mercado mundial de produtos farmacêuticos). No Brasil, o valor estimado gasto em fitoterápicos é da ordem de 300 milhões de dólares, relativamente baixo; representando aproximadamente 4% do total do mercado farmacêutico, da ordem de 7,4 milhões de dólares; quando comparado com os valores da Europa e Estados Unidos no ano de 2000, o equivalente a 8,5 e 6,3 bilhões de dólares respectivamente. (1,2)

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) está entre os transtornos da ansiedade mais comuns atualmente encontrados, aproximadamente 12% da população brasileira, segundo o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, pesquisa realizada no ano de 2011, o que representa quase 24 milhões de brasileiros com ansiedade patológica. (3) Entre os seus sintomas incluem manifestações corporais involuntárias, como xerostomia, sudorese, arrepios, tremor, vômitos, palpitações e dores abdominais. Os fitoterápicos mais indicados para a ansiedade são *Piper methysticum* (Kava-kava), *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis*, *Ginkgo biloba*, *Galphimia glauca*, *Melissa officinalis* (Erva-cidreira) e *Matricaria recutita* (camomila); os medicamentos alopáticos mais utilizados para o tratamento da ansiedade são Diazepam, Buspirona, Clonazepam, Sertralina, entre outros. (4,5)

O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver uma revisão sistemática sobre ensaios clínicos randomizados e controlados realizados com *Matricaria recutita* (Camomila), *Melissa officinalis* (Erva-cidreira) e *Passiflora incarnata* (Maracujá) para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG).

Os objetivos específicos do estudo compreendem em identificar estudos clínicos sobre a eficácia e segurança de *Matricaria recutita* (Camomila), *Melissa officinalis* (Erva-cidreira) e *Passiflora incarnata* (Maracujá) para tratamento de TAG;

descrever as características destes fitoterápicos e fornecer evidências clínicas para a prescrição correta e racionalizada destes fitoterápicos.

Apesar dos avanços constatados no tratamento do TAG nos últimos anos, estima-se que menos de 50% dos pacientes apresentem uma remissão total da sintomatologia. (6) Assim, esta revisão se justifica pelo fato de que alternativas farmacoterapêuticas podem ser necessárias. E considerando que os fitoterápicos são produtos farmacêuticos de venda livre podendo estar diretamente ligados à automedicação, a prescrição e o uso devem ser efetuados de forma segura, racional e pautada em evidências científicas.

METODOLOGIA

1. Delineamento:

Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, mascarados e controlados com placebo ou droga-padrão sobre *Matricaria recutita* (Camomila), *Melissa officinalis* (Erva-cidreira) e *Passiflora incarnata* (Maracujá). Os artigos foram buscados sistematicamente atendendo os critérios de elegibilidade, após isso foram revisados e avaliados de forma qualitativa. Foram inclusos artigos nacionais e internacionais publicados nas bases de dados *PUBMED*, *Scielo* e *Google Acadêmico*.

A Revisão Sistemática da Literatura é um estudo secundário, possuindo o objetivo de reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os de forma crítica, em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise. Por condensar estudos primários equivalentes e de boa qualidade é considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões em questões sobre terapêutica. (7)

2. Definição da questão de pesquisa estruturada no formato de acrônimo

A fim de formular a questão que norteia esta pesquisa, optou-se por estruturá-la segundo os componentes de acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da questão. Conforme a tabela que se segue:

Tabela 1: *Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO para Revisão Sistemática de Estudos Intervencionais do tipo Ensaio Clínico*

Acrônimo	Definição do Acrônimo	Componentes da questão de pesquisa estruturada
P	<i>Patient or Problem</i> (população de interesse)	Indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada(TAG)
I	<i>Intervention</i> (Intervenção)	Extrato em cápsula ou em solução de <i>Matricaria recutita</i> (Camomila) ou <i>Melissa officinalis</i> (Erva-cidreira) ou <i>Passiflora incarnata</i> (Maracujá).
C	<i>Comparison</i> (Comparação)	Placebo ou uso de um fármaco alopático ansiolítico
O	<i>Outcome</i> (Desfecho-Prognóstico)	Verificação da eficácia do fitoterápico a partir da melhora dos sinais e sintomas do TAG

Assim, a definição dos componentes da questão de pesquisa no formato PICO auxiliou a definir os critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos primários que foram inclusos nesta revisão.

3. Critérios para inclusão de elegibilidade

- A população-alvo composta de adultos independente do gênero, idade e diagnosticados com Transtorno de Ansiedade Generalizada;
- Estudos que realizaram Ensaios Clínicos Randomizados com mascaramento e Controlados por placebo ou um fármaco ansiolítico alopático.
- Artigos que comprovaram a eficácia do fitoterápico a partir da melhora dos sinais e sintomas da doença baseado em questionários ou critérios validados para diagnóstico e prognóstico do TAG.

4. Critérios para exclusão de elegibilidade

- Artigos com pesquisas experimentais em modelos animais ou *in vitro*;
- Trabalhos que avaliaram efeitos destes fitoterápicos para insônia, depressão e outros transtornos afetivos e de humor.

5. Estratégias de busca:

Foram utilizados documentos nacionais e internacionais datados a partir de 1989. A estratégia de busca priorizou o uso dos descritores Decs e/ou Mesh para os seguintes termos de busca: “Ansiedade AND Fitoterápico AND Ensaio Clínico” (*Anxiety AND Phytoterapy AND Trial*), “Ansiedade AND *Melissa officinalis* AND Ensaio Clínico” (*Anxiety AND Melissa officinalis AND Trial*), “Ansiedade AND *Matricaria recutita* AND Ensaio Clínico” (*Anxiety AND Matricaria recutita AND Trial*), “Ansiedade AND *Passiflora Incarnata* AND Ensaio Clínico” (*Anxiety AND Passiflora incarnata AND Trial*).

Os pesquisadores elaboraram um Formulário de Elegibilidade que incluiu os seguintes itens: tipo de participantes, local de estudo, critérios de inclusão e exclusão, definição dos desfechos de interesse, verificação da eficácia dos fitoterápicos por meio de questionários ou critérios validados para diagnóstico e prognóstico do TAG, a existência ou não de conflitos de interesses. Assim determinaram-se os estudos incluídos ou excluídos desta revisão. (8)

Após esta etapa, um fluxograma de seleção dos artigos foi elaborado para a revisão sistemática. Este fluxograma contempla um número inicial de referências identificadas. Após isso, efetuou-se a fase de triagem, onde removeu as referências em duplicatas e analisou os artigos completos. Assim foi possível a realização da síntese qualitativa dos estudos.

6. Avaliação e interpretação dos resultados:

Cada artigo foi revisado, interpretado e avaliado. Os resultados foram arrolados em tabelas através do programa Word 2013 da Microsoft para discussão.

1 FITOTERÁPICOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Os usos de fitoterápicos e de plantas medicinais fazem parte da prática da medicina popular, constituindo um conjunto de tradições e saberes que acompanham gerações, possuindo o objetivo de visar a cura, a prevenção e o tratamento de doenças. A utilização de produtos naturais com indicações terapêuticas nasceu com a humanidade. Nos séculos de colonização, o aproveitamento de plantas medicinais para tratamento e cura das doenças era dado somente pelos índios e seus pajés; o restante da população utilizava medicamentos importados, especialmente da Europa. (9,10)

Oliveira e Hamilton chegaram à mesma conclusão de que as plantas são importantes fontes de matéria prima, representando a principal matéria médica utilizada pela medicina tradicional, em suas práticas terapêuticas. Seu uso é muito antigo e no passado era o principal meio terapêutico conhecido para o tratamento da população. (11,12)

A Legislação Brasileira e a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC de número 48/2004 se assemelham ao afirmar que fitoterápico é o medicamento, cujo princípio ativo é um derivado de droga vegetal (extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco e outros), obtido por processos tecnologicamente adequados, com uso exclusivo de matérias primas vegetais, com utilidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Não é considerado medicamento fitoterápico aquele produto que, na sua constituição, possua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais. Os fitoterápicos podem conter excipientes, além de seus princípios ativos; se ao material vegetal estão associadas substâncias ativas, definidas do ponto de vista químico, sintéticas ou isoladas de plantas, o produto final não é considerado um medicamento fitoterápico. (13,14)

Atualmente, é notável o aumento na utilização de fitoterápicos pelos brasileiros, relacionado com seus costumes e culturas. Conforme os dados obtidos pelo Departamento Comercial Exterior, em 1998 a venda de fitoterápicos aumentou 15% contra apenas 4% dos medicamentos sintéticos. Os medicamentos fitoterápicos comparados com os obtidos por síntese química possuem algumas vantagens,

como baixo custo e efeitos colaterais reduzidos, além de serem advindos de plantas. (15,16,17)

“A fitoterapia, como medicina alternativa ou complementar, é um fenômeno social no mundo atual, caracterizado pelas suas inter-relações biológicas, sociais, culturais e econômicas.” (18)

As plantas medicinais podem ser comercializadas em farmácias e ervanárias, segundo a Lei nº 5.991/1973; enquanto que os produtos obtidos das mesmas, podem ser cadastrados ou registrados junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, como alimentos, cosméticos e medicamentos fitoterápicos. Mas, apenas os produtos registrados como medicamentos podem apresentar declarações terapêuticas em suas bulas, embalagens e publicidade. De acordo com a ANVISA cerca de 400 fitoterápicos estão com seus registros válidos. Este valor se altera frequentemente, pois a realidade do registro é muito dinâmica, uma vez que a situação dos produtos é constantemente modificada. Todos os dias, novos medicamentos são lançados e registrados, enquanto que outros perdem seus registros, seja por indeferimento da solicitação de renovação e/ou cancelamento do registro anteriormente concedido, ou seja, por caducidade, que é a caracterizada pela não solicitação de renovação de registro dentro do prazo legal. (13)

Os fitoterápicos são regulamentados no Brasil como medicamentos convencionais, necessitando de registros e que apresentem critérios similares de qualidade, segurança e eficácia requeridos pela ANVISA para todos os medicamentos; garantindo que a população tenha acesso a medicamentos seguros, eficazes e com qualidade comprovada. Porém, o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos devem ser orientados, de modo que seu uso não ocasione problemas à saúde, como ineficácia terapêutica, reações adversas severas, toxicidade, entre outros. Por isso, é necessário que se faça o controle sanitário destes produtos e a conscientização da população sobre seus possíveis riscos, deixando claro que as precauções a serem tomados com o uso de fitoterápicos, são as mesmas destinadas aos outros medicamentos. Deve sempre buscar informações com profissionais de saúde, principalmente, farmacêuticos, e informar ao seu médico o uso de fitoterapia. (5,13)

Indiscutivelmente, as plantas medicinais e os fitoterápicos têm um papel importante na medicina terapêutica, e é observada a constante procura e a crescente utilização destes produtos pela população brasileira. Dois fatores

poderiam explicar esse fato, o primeiro seriam os avanços descobertos na área científica, que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes, com comprovações de qualidade; o segundo fator é a crescente tendência de busca, por terapias menos agressivas destinadas ao atendimento primário à saúde de toda população. Portanto, a ideia na indicação do uso da fitoterapia na medicina humana, não é substituir os medicamentos já existentes no mercado, mas aumentar a opção terapêutica dos profissionais de saúde, oferecendo medicamentos equivalentes, eficazes e registrados na ANVISA, com as mesmas indicações terapêuticas, e às vezes com indicações complementares às existentes. (9,14)

As plantas medicinais têm contribuído fortemente para a descoberta e desenvolvimento de novas estratégias da terapia, por meio de seus metabólitos secundários; que são conhecidos por atuar de forma direta ou indireta no organismo, podendo gerar ativação ou inibição de importantes alvos moleculares e celulares. A partir do uso popular e de seus conhecimentos, foram descobertos alguns medicamentos que são utilizados na medicina tradicional, podendo citar, os salicilatos e os digitálicos. Aproximadamente 25% dos medicamentos prescritos mundialmente são de origem vegetal, sendo que 121 substâncias ativas são utilizadas na terapêutica. Entre os 252 fármacos básicos ou essenciais selecionados pela Organização Mundial da Saúde - OMS, 11% deles são de origem exclusivamente vegetal e uma parcela significativa é composta por medicamentos sintéticos, obtidos a partir de precursores naturais. Pode-se citar, por exemplo, importantes fármacos extraídos de plantas, como a digoxina, obtida de espécies de *Digitalis*; a quinina e a quinidina, obtidos de espécies de *Cinchona*; a vincristina e a vimblastina, obtidas de *Catharanthus roseus*; a atropina e a escopolamina, de *Atropa beladonna*; a morfina e a codeína, de *Papaver somniferum*; entre outros. (10,14)

Variados estudos científicos estão sendo realizados, com diversos medicamentos fitoterápicos já comercializados ou somente com as plantas isoladas, com a finalidade de comprovação de eficácia e verificação de seus possíveis efeitos. Portanto reunir tais estudos é importante para a tomada de decisões no momento da escolha de uma farmacoterapia a ser prescrita.

2 TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

A ansiedade pode ser uma reação normal a estímulos desestabilizadores ou que possam atemorizar as pessoas. Essa reação pode ocorrer com sintomas psicológicos, como apreensão, desconforto, medos diferentes, e também com sintomas físicos, como taquicardia, aumento da frequência respiratória, alterações de pressão arterial dentre outros. Pode acometer homens e mulheres de todas as faixas etárias, porém, as mulheres possuem duas vezes mais chances de apresentarem esse transtorno. (19)

O Transtorno de Ansiedade Generalizada – TAG, está entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes encontrados na população em geral, cerca de 24% dos usuários de serviços médicos ambulatoriais, apresentam o diagnóstico de TAG. Embora seja visto inicialmente como um transtorno leve, o TAG hoje pode se avaliar como uma doença crônica, associado a uma morbidade relativamente alta, e a altos custos individuais e sociais. É um dos transtornos psiquiátricos mais sub diagnosticados, sendo que raramente os pacientes procuram diretamente um profissional de saúde mental, preferindo um clínico geral ou médicos de especialidades diferentes. Predomina-se uma queixa de sintomas físicos vagos e que não tem a caracterização de uma enfermidade definida. (20,21)

No Brasil, os transtornos de ansiedade apresentam uma alta prevalência, sendo de 9,5% a 17,5%, sendo casos potencialmente necessitados de assistência. Esses dados, juntamente com a morbidade e os altos custos associados a essas doenças, revelam que os transtornos de ansiedade constituem um grupo de transtornos de grande importância para a saúde individual e pública.

No Transtorno de Ansiedade Generalizada as ocorrências de ansiedade oscilam ao longo do tempo, mas não acontecem na forma de ataques nem se relacionam com situações determinadas, permanecem por dias e por longos períodos, de muitos meses ou anos. A queixa principal é a expectativa apreensiva ou preocupação exagerada, a pessoa está a maior parte do tempo preocupada em demasia. (22) Abordando a questão com uma maior amplitude fisiológica, Mackenzie postulou que a ansiedade é um estado de funcionamento cerebral em que ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), acarretando sintomas

neurovegetativos, como insônia, taquicardia, palidez, aumento da perspiração, tensão muscular, tremor, tontura, desordens intestinais, entre outros. (23)

Quando é sentida alguma forma de ansiedade, sente-se medo e sensações de perigo, o cérebro os reconhece e envia mensagens a uma seção de nervos chamados de sistema nervoso autônomo. Este sistema possui duas subseções, o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático, que estão diretamente relacionadas no controle dos níveis de energia do corpo e de sua preparação para a ação. Ou seja, o sistema nervoso simpático é o sistema da reação de luta-e-fuga que libera energia e coloca o corpo pronto para ação, proporcionando as sensações sentidas nos transtornos de ansiedade, como boca seca, calafrios, tremor, taquicardia, entre outros; enquanto que o parassimpático é o sistema de restauração que traz o corpo a seu estado normal. (24)

Nas últimas décadas houve um avanço significativo na ciência da estrutura dos sistemas neurais relacionados com os estados de ansiedade. Diferentes pesquisas pré-clínicas evidenciaram que os estados de ansiedade teriam relação com os mecanismos de defesa dos animais diante de estímulos ameaçadores ou em situações de perigo. Estes comportamentos de defesa envolvem dois sistemas cerebrais que estariam incluídos na ansiedade: o Sistema Cerebral de Defesa (SCD); constituído por um conjunto de estruturas nervosas, longitudinalmente organizadas, formado pela Amígdala, Hipotálamo Medial (HM) e Substância Cinzenta Periaquedutal (SCP); e o Sistema de Inibição Comportamental (SIC), que tem como principal substrato neural o sistema septohipocampal. (25) A amígdala presente no SCD possui conexões nervosas com o neocórtex, funcionando como interface sensório-emocional, analisando e classificando o tipo e grau do estímulo. O resultado é transmitido ao HM e MCP, que então, seleciona e organiza as reações comportamentais e fisiológicas de defesa apropriadas. O HM é responsável por regular o funcionamento da hipófise que, através da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estimula as glândulas suprarrenais a secretar glicocorticoides (como cortisol), norepinefrina e epinefrina. (25)

O alto nível de ansiedade pode interferir no desenvolvimento de diferentes funções cognitivas. Assim, pessoas que sofrem do transtorno de ansiedade são mais susceptíveis à presença de déficits cognitivos, como atenção, memória e funções executivas. Por meio de testes neuropsicológicos, é possível mensurar o desempenho e descrever essas possíveis alterações. Pessoas portadoras desse

transtorno apresentam dificuldade em focalizar objetos específicos ou mantê-los em atenção por um determinado tempo, bem como concentração, devido sua falta de habilidade de focalização. Dessa maneira, é possível observar que altos níveis de ansiedade prejudicam o desempenho nas tarefas que exigem atenção; porém, é importante salientar que, apesar da ansiedade afetar a eficiência (capacidade de ter um bom desempenho em uma determinada tarefa), pode não afetar a eficácia (trabalho esperado). (26)

Nos últimos anos, se tem visto um grande avanço no tratamento farmacológico dos transtornos da ansiedade. Os dois elementos principais do tratamento são o emprego de medicamentos em médio e longo prazo e/ou a psicoterapia cognitivo-comportamental. Os pacientes necessitam ser educados sobre os efeitos dos medicamentos, especialmente os indesejáveis; deve ser esclarecido que os medicamentos delongam semanas para induzir os efeitos terapêuticos necessários, ao contrário dos indesejáveis, que manifestam depois do primeiro comprimido. O TAG tem sido caracterizado atualmente, como um transtorno crônico, e na maioria das vezes é associado ao comprometimento do funcionamento social, profissional e familiar. Até a poucos anos, a única alternativa para o tratamento eram os benzodiazepínicos (BZD); entretanto, desde a inserção da buspirona, única azapirona (azaspirona, azaperona ou azaspirodecanodiona) disponível no Brasil, o leque de medicamentos eficazes no TAG tem-se alargado. (21,22)

Os benzodiazepínicos tem se mostrado efetivos nos sintomas do TAG, produzindo seu efeito rapidamente, dentro de minutos ou horas, mas têm um grande número de efeitos colaterais como sonolência, diminuição de reflexos ao dirigir ou manipular máquinas perigosas e ataxia e/ou alterações de memória em doses mais altas. A limitação no uso dos benzodiazepínicos deve-se a sua facilidade para desenvolver tolerância de efeitos e dependência. Assim, deve-se optar por outra classe de drogas quando se prevê a necessidade de uso da medicação por um tempo maior, ou em pacientes que desenvolvem rápida tolerância e apresentem propensão às dependências de uma maneira geral. É importante, também, estar atento e ciente à interação com o álcool e outras medicações. Os variados benzodiazepínicos apresentam eficácia semelhante, diferenciando pelas suas características farmacocinéticas, tais como, tempo para o início de ação ou duração do efeito. (20)

Os antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina, como, escitalopram, sertralina, fluoxetina ou inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, a venlafaxina e duloxetina, são as drogas de primeira escolha para tratamentos mais prolongados do TAG. O tempo para o início de ação é demorado, podendo ser entre duas a quatro semanas, e apresentam efeitos colaterais que podem incomodar os pacientes. Podendo apresentar agitação ou aumento da ansiedade no início do tratamento, que pode ser amenizada pela associação com benzodiazepínicos por curto período. As reações adversas mais relatadas são: distúrbios gastrointestinais (náusea e diarreia), disfunção sexual, insônia e sintomas rebote na interrupção abrupta do uso prolongado. A dose inicial da medicação, se necessário, poderá ser ajustada após quatro semanas. (20)

O tratamento da ansiedade generalizada além do uso de medicamentos, pode se associar a psicoterapia, práticas de atividades físicas e consumo de alimentos calmantes. Os medicamentos fitoterápicos são usados como alternativa ao uso de ansiolíticos e antidepressivos, uma vez que estes podem causar efeitos colaterais diversos e dependência. (3)

3 FITOTERÁPICOS EM ANSIEDADE GENERALIZADA

Bezerra, Meireles, Fernandes e Filho se posicionam da mesma forma ao afirmar que as principais classes terapêuticas de fitoterápicos mais comercializados são os sedativos, ansiolíticos, antidepressivos e os auxiliares digestivos e hepáticos; podendo observar que os medicamentos fitoterápicos para o tratamento de transtorno de ansiedade são uns dos mais requisitados, enquadrando-se na classe de sedativos, ansiolíticos e antidepressivos. Alguns fatores poderiam explicar o crescimento do consumo desses medicamentos, como, a procura e interesse por produtos naturais, acessibilidade para a população de baixa renda e eficácia no tratamento de enfermidades, além de serem notáveis, os avanços ocorridos na área científica que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes. (16)

Wong, Smith e Boon sustenta que houve um aumento nas últimas décadas, na comercialização de fitoterápicos com indicação para transtornos mentais, fazendo com que os profissionais de saúde mental, pudessem ter mais uma opção de tratamento. É importante avaliar cada fitoterápico com uma abordagem semelhante à dos medicamentos sintéticos, baseadas em evidências científicas seguras, garantindo um tratamento eficaz baseado somente em medicamentos fitoterápicos. (27)

Diferentes fármacos, provenientes de variadas classes terapêuticas, apresentam eficácia comprovada no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Porém, todas essas substâncias apresentam inconvenientes, justificando a busca contínua por novas substâncias ansiolíticas; podendo citar os benzodiazepínicos que provocam graves reações adversas, desde à sonolência até a dependência por essa droga. As plantas medicinais possuem um grande potencial para a origem de novos fármacos, e um grande número de fitoterápicos já é comercializado nas farmácias. (4)

Nesta revisão sistemática serão abordados três fitoterápicos bastantes utilizados na terapia para Transtorno de Ansiedade Generalizada, *Matricaria recutita*, *Melissa officinalis* e *Passiflora incarnata*. Foram escolhidos devido a inexistência de revisões sistemáticas envolvendo estes fitoterápicos no Brasil.

A *Matricaria recutita* (Camomila) é uma planta nativa do Mediterrâneo e sul da Europa. Seus usos terapêuticos incluem ação antiespasmódica, digestiva, antisséptica, antialérgica, anti-inflamatória, ansiolítica, calmante, carminativa, cicatrizante, emoliente, refrescante e imuno-estimulante. A parte da planta a ser utilizada são as flores, os capítulos florais, sob infusão. (28)

A camomila apresenta interações medicamentosas com anticoagulantes, como a varfarina, e pode aumentar o risco de sangramento. Com barbitúricos, fenobarbital, e outros sedativos, a camomila poderá intensificar ou prolongar a ação depressora do sistema nervoso central. Poderá também reduzir a absorção de ferro ingerido através de alimentos ou medicamentos. Algumas pessoas podem apresentar sensibilidade por conter em sua composição a família *Compositae*, então pessoas alérgicas à crisântemos, tasneiras ou outros membros dessa família, estão mais propensos a apresentarem reações alérgicas. (29,30)

A *Melissa officinalis* (erva-cidreira) é originária da Europa e da Ásia. O óleo essencial de suas folhas é amplamente utilizado pela indústria farmacêutica por

apresentar propriedades antioxidativas, antiviróticas, antiespasmódicas, carminativas, estomáquicas, diaforéticas, sedativas, antidepressivas, vermífugas e aumenta o fluxo biliar. As folhas são utilizadas na forma de chá, ajudando no auxílio da digestão, agindo como calmante e também no combate a dores de cabeças, enxaquecas, gases e cólicas intestinais, infecções virais (gripes, herpes, caxumba, varicela) e como repelente de insetos, quando aplicado na forma de pasta ou creme. Os ensaios clínicos realizados nos artigos estudados foram realizados com extrato aquoso liofilizado de *Melissa officinalis*. (31, 32, 33)

A erva cidreira poderá sofrer interações com outros medicamentos contendo plantas medicinais, principalmente com o Kava-kava (*Piper methysticum*). De maneira geral, a *Melissa officinalis* interage com os depressores do sistema nervoso central e com hormônios tiroideanos (poderá se ligar à tirotropina). As reações adversas mais comuns são depressão leve, sonolência, perda de reflexos, alergia e/ou dermatite de contato quando usada topicamente. (29,34)

A *Passiflora incarnata*, conhecida popularmente por maracujá, possui propriedades sedativas, antiespasmódica e ansiolítica. É uma planta nativa do sul da América do Norte, onde sua introdução se deu em meados de 1800, por aceitação do chá usado pelos índios e escravos na região sul dos Estados Unidos como sedativo e remédio para dor de cabeça. No Brasil, a primeira referência ao maracujá foi em 1587, conhecida popularmente como “erva que dá fruto”. (35,36)

O maracujá possui em sua composição frações alcaloídicas, derivados do indol, como harmana, harmina; e porções flavonoídicas, vitexina, isvitexina. Estas frações promovem ações depressoras inespecíficas do sistema nervoso central contribuindo, assim, para sua ação terapêutica, como sedativo e tranquilizante; em consequência, pode interagir com hipnóticos e ansiolíticos, intensificando seus efeitos. Fundamentado em pesquisas com animais, o uso da *Passiflora incarnata* com álcool ou outras drogas sedativas-hipnóticas poderá elevar a intensidade de sonolência de benzodiazepínicos como o lorazepam ou diazepam, barbitúricos como o fenobarbital, narcóticos como a codeína, alguns antidepressivos e álcool. O emprego desta planta com drogas inibidoras da monoamino oxidase (isocarboxazida, fenelzina e tranilcipromina) poderá causar efeito aditivo. Teoricamente, poderá ocorrer sangramento se o maracujá for administrado, concomitantemente, com aspirina, varfarina ou heparina e, antiplaquetários como clopidogrel e, ainda, com drogas antiinflamatórias não esteroidais como o ibuprofeno

e o naproxeno. Alguns estudos ainda propõem que o uso de *Passiflora incarnata* com cafeína, guaraná ou efedra poderá causar aumento da pressão arterial. A reação adversa mais comum é mal-estar, mas há relatos de reações alérgicas, náusea, vômito e taquicardia severos. (29,37)

Atualmente a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC de número 48/2004, permite a comercialização e o uso de fitoterápicos no Brasil, sendo fármacos isentos de prescrição médica, e, portanto passíveis de prescrição farmacêutica, de acordo com RDC 586 de 2013. (21) Entretanto, esta prescrição precisa ser baseada nas melhores evidências científicas, em relação à eficácia e segurança dos fitoterápicos à serem prescritos. O farmacêutico precisa estar ciente das indicações e contraindicações destes fitoterápicos, bem como possíveis reações adversas e interações medicamentosas potenciais. Deve ainda informar ao paciente a forma correta de uso e ainda acompanhá-lo durante a farmacoterapia. Este estudo, portanto, fornece dados científicos sobre ensaios clínicos realizados com *Matricaria recutita* (Camomila), *Melissa officinalis* (Erva-cidreira) e *Passiflora incarnata* (Maracujá), a serem prescritos para o Transtorno de Ansiedade Generalizada.

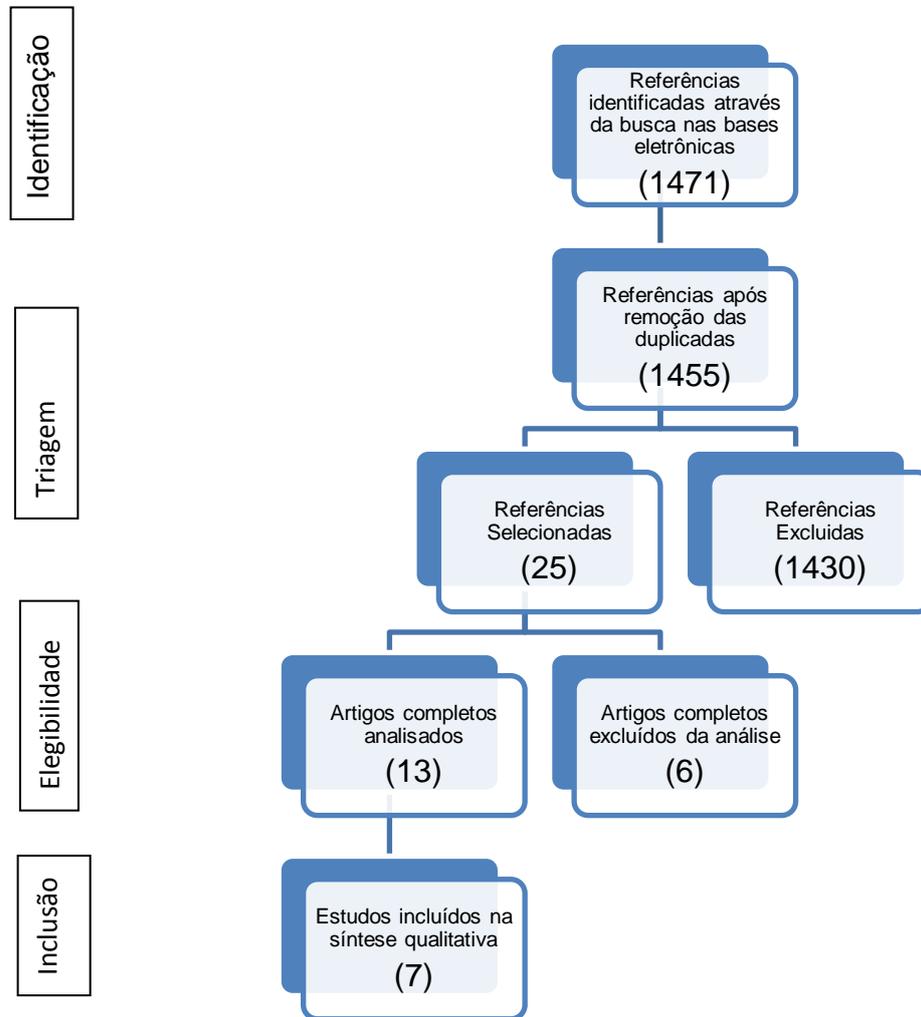
As três plantas que foram estudadas e seus resultados foram sistematizados e avaliados qualitativamente integram a Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos da Resolução-RE 89, de 16 de março de 2004/ ANVISA, onde reforça a validação e a comprovação da propriedade sedativa das plantas e seu uso como fitoterápico. (38)

Com a finalidade de reunir informações sobre a eficácia destes fitoterápicos, *Passiflora incarnata*, *Matricaria recutita* e *Melissa officinalis* o presente artigo efetuou uma busca sistematizada na literatura de ensaios clínicos randomizados e controlados. Assim, fornecer subsídios para a prática da prescrição baseada em evidências científicas.

RESULTADOS

A estratégia de busca resultou em 1.471 trabalhos que foram analisados pelo título e resumo inicialmente, e em alguns casos pelo artigo completo, obtendo 7 artigos que preencheram todos os critérios de inclusão.

Figura 1: Fluxo de Seleção dos Artigos da Revisão Sistemática incluídos na análise final



As plantas utilizadas nestes estudos foram: *Passiflora incarnata* (maracujá), *Matricaria recutita* (camomila) e *Melissa officinalis* (erva-cidreira), e todos os trabalhos incluídos neste estudo estão listados nas tabelas a seguir, Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3, que os mostra de forma resumida e comparativa. Foram selecionados trabalhos com ensaios clínicos randomizados, cegos ou duplo-cegos, comparados com placebo ou droga-padrão alopática ansiolítica.

Tabela 1- *Passiflora incarnata*

Autor (es) e Data	Título	Delineamento de Pesquisa	Tipo de Participantes (amostras)	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Resultados da Pesquisa	Verificação da Eficácia nos Resultados	Conclusão da Pesquisa	Conflitos de Interesse
Kaviani et al 2013 Isfahan, Irã	A eficácia da <i>Passiflora incarnata</i> na redução da ansiedade dental em pacientes submetidos a tratamento periodontal	Ensaio clínico, randomizado, cego, controlado por placebo	63 voluntários: 24 do sexo masculino e 39 do sexo feminino	Pacientes com ansiedade moderada, alta e grave, de acordo com a Escala de Ansiedade Dental de Corah (DAS)	Pacientes gestantes, menores de 18 anos	Diferença significativa nos níveis de ansiedade antes e após a administração de <i>Passiflora</i>	Escala de <i>DAS de Corah</i> , Chi Square, análise de variância Tucky e os dados foram analisados usando o software SPSS	A administração de <i>Passiflora incarnata</i> como pré-medicação, é significativamente eficaz na redução da ansiedade	-
Akhondzadeh et al 2001 Teerã Irã	Maracujá no tratamento de ansiedade generalizada: um estudo piloto duplo-cego randomizado controlado com Oxazepam	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado com Oxazepam	36 voluntários	Pacientes com diagnóstico de TAG	Gestantes e menores de 18 anos	Extrato de <i>Passiflora</i> e Oxazepam foram eficazes no tratamento de ansiedade generalizada	Crítérios do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (<i>DSM-IV</i>)	<i>Passiflora</i> é um medicamento eficaz para o manejo do TAG, e não reduz a capacidade de trabalho como o Oxazepam	-
Movafegh et al 2008 Teerã Irã	Pré-operatório via oral de <i>Passiflora incarnata</i> reduz a ansiedade em pacientes de cirurgia ambulatorial: em estudo duplo-cego, controlado por placebo	Ensaio clínico, duplo-cego controlado por placebo e randomizado. Foram administrados 500mg de <i>Passiflora</i> antes da cirurgia, correspondendo a 1,01mg de benzoflavona.	60 voluntários	Está entre 25 a 45 anos saudáveis	Histórico de Transtorno de Ansiedade, usuários de sedativos, analgésicos e antidepressivos	Níveis de ansiedade foram menores com <i>passiflora</i> do que com placebo	Função Psicomotora avaliada por <i>Dot Teste Trigger</i> (TDT) e o Teste de Substituição Símbolo Digital (DSST)	<i>Passiflora</i> reduz a ansiedade sem induzir sedação	-

Tabela 2- *Matricaria recutita*

Autor (es) , Data e Local	Título	Delineamento de Pesquisa	Tipo de Participantes (amostras)	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Resultados da Pesquisa	Verificação da Eficácia nos Resultados	Conclusão da Pesquisa	Conflitos de Interesse
Amsterdam et al 2009 Pensilvânia EUA	Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de <i>Matricaria recutita</i> oral: terapia para transtorno de ansiedade generalizada	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Número amostral de 61 participantes adultos. Um grupo de 28 participantes recebeu extrato de camomila e o grupo controle com 29 participantes recebeu placebo de lactose.	Maior de 18 anos e diagnóstico de ansiedade generalizada	Diagnóstico atualizado de distúrbio depressivo maior, transtorno bipolar, pânico, fobia, insuficiência renal, câncer	57 pacientes realizaram o estudo; 1 desistiu depois de tomar a primeira dose de camomila, 1 por descumprimento e dois por presença de eventos adversos. Houve redução significativa da ansiedade comparada com o placebo	<i>Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)</i> e <i>crítérios do DSM - IV</i>	Primeiro ensaio clínico controlado com camomila para ansiedade generalizada. Resultados sugerem que possa ter atividade ansiolítica em alguns pacientes com ansiedade suave	-
Mao et al 2014 Pensilvânia EUA	Terapia prolongada com Camomila para Transtorno de Ansiedade Generalizada: um protocolo de ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado inicialmente por 4 semanas e prolongado por 26 semanas. Uso de Extrato de Camomila na proporção de 4:1 contendo 1,2% de Apigenina. A dose diária de 1.500mg foi dividida em 3 cápsulas. O placebo continha Lactose monoidratada.	180 indivíduos com moderado a grave transtorno de ansiedade	Indivíduos com diagnóstico de ansiedade, maiores de 18 anos	Usuários de medicamentos antidepressivos, estabilizadores de humor, tranquilizantes	Pesquisa ainda não obteve resultado, serão necessários 12 meses de estudo; com o objetivo maior de verificar o aumento do tempo, para recaída de ansiedade durante a terapêutica descontinuada em cada tratamento com camomila e placebo	As análises serão realizadas utilizando a última versão do STATA, Critérios do DSM-IV, Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)	Realizar um estudo a longo prazo com a camomila para verificar o tempo de recaída para ansiedade durante o tratamento	-

Tabela 3- *Melissa officinalis*

Autor (es) e Data	Título	Delineamento de Pesquisa	Tipo de Participantes (amostras)	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Resultados da Pesquisa	Verificação da Eficácia nos Resultados	Conclusão da Pesquisa	Conflitos de Interesse
Alijaniha et al 2015 Teerã Irã	Alívio da palpitação do coração com extrato de folha de <i>Melissa officinalis</i> : duplo-cego, placebo controlado, randomizado com eficácia e segurança	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Foram administrados durante 14 dias 500mg de <i>Melissa</i> duas vezes ao dia ou placebo.	71 participantes adultos	Adultos que sofrem de palpitações benignas, ou seja, apenas sintomas do TAG	Gestantes, lactentes	16 pacientes tiveram perda de seguimento no estudo. 55 pacientes completaram, durante 14 dias de tratamento, houve redução da frequência dos sintomas	<i>Escala Visual Analógica (VAS)</i> – <i>questionário de auto-relato, e o Questionário General Health para verificar os sintomas secundários como, ansiedade e insônia</i>	Extrato aquoso liofilizado de <i>M. officinalis</i> pode ser adequado e seguro para o tratamento de palpitações benignas	-
Cases et al 2011 Génova Itália	Ensaio piloto de <i>Melissa officinalis</i> extrato da folha, no tratamento de voluntários que sofrem de perturbações de ansiedade	Ensaio piloto randomizado. Todos voluntários foram tratados com o medicamento <i>Cyracos</i> ®, 600mg diária, divido em duas tomadas, uma pela manhã e outra a noite.	20 voluntários : 6 do sexo masculino, 14 do sexo feminino entre 18 a 70 anos	Diagnóstico de Transtorno de Ansiedade e distúrbios do sono	Gravidez, lactação, consumo de antidepressivos, sedativos, diabetes, asma, esquizofrenia	Todos os voluntários foram tratados com <i>Cyracos</i> ®, havendo uma melhora significativa da ansiedade e insônia associada à ansiedade	Crítérios do DSM-IV e Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)	<i>Cyracos</i> ® apresentou resultados inovadores evidenciando que seu tratamento, pode ser benéfico aos seres humanos que sofrem de distúrbios de ansiedade e insônia	<i>Cyracos</i> ® extrato hidroalcolico de folhas de <i>Melissa</i> com ácido rosmarínico superior a 7%

1- *Passiflora incarnata* (Maracujá)

No estudo desenvolvido por Kaviani e colaboradores em 2013, eles avaliaram a eficácia da *Passiflora incarnata* na redução da ansiedade em pacientes submetidos a tratamento periodontal. O número amostral foi de 63 participantes de ambos os sexos, incluídos por apresentarem algum tipo de ansiedade de acordo com a Escala de Ansiedade Dental de *Corah* (DAS). Foram randomizados em 3 grupos, sendo que no grupo 1 foi administrado o extrato de maracujá na noite anterior e na manhã seguinte 90 minutos antes do procedimento. Nos participantes do grupo 2 foi administrado placebo da mesma forma. Já para o grupo 3 não foi administrado nem droga e nem placebo, portanto grupo controle. Foi observado uma diferença significativa de ansiedade no grupo 1 tratado com *Passiflora*, comparado aos grupos tratados com placebo e controle. Em relação ao grupo placebo e o grupo controle não foi notório nenhuma diferença. Portanto, os autores concluíram que a administração de maracujá como pré-medicação, é significativamente eficaz na redução de ansiedade dental.

No segundo estudo desenvolvido por Akhondzadeh e col. realizado em 2001, foi realizado um ensaio com extrato de *Passiflora* controlado com Oxazepam para tratamento de Ansiedade Generalizada, participaram 36 voluntários com diagnóstico de TAG usando os critérios do Manual de Diagnósticos e Estatísticas dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Os pacientes foram alocados de forma aleatória, sendo 18 pacientes tratados com *Passiflora* e 18 pacientes tratados com Oxazepam, durante 4 semanas. Os autores chegaram à conclusão de que a *Passiflora* é uma droga eficaz para o transtorno de ansiedade generalizada e possui uma baixa incidência de redução da capacidade de trabalho comparado com o Oxazepam.

No terceiro estudo Movafegh e col., realizado em 2008, analisaram a redução da ansiedade em pacientes em casos pré-operatórios de cirurgia ambulatorial, sendo 60 voluntários sadios, divididos em dois grupos, um de controle- placebo e outro com *Passiflora*. Em um grupo foram administrados 500mg de *Passiflora* 90 minutos antes da cirurgia, contendo em cada comprimido 1,01mg de Benzoflavona; da mesma forma foi administrado placebo em outro grupo, sendo o comprimido idêntico em aparência com o da forma ativa. Houve diferença significativa nos níveis

de ansiedade no grupo da *Passiflora*, comparada ao grupo placebo. Os autores afirmaram que a *Passiflora* reduz a ansiedade sem induzir a sedação.

2- *Matricaria recutita* (Camomila)

O único ensaio clínico incluído nesta revisão sistemática foi realizado por Amsterdam e colaboradores no ano de 2009. O número amostral foi de 61 participantes, mas somente 57 participantes concluíram a pesquisa, sendo que oito deles interromperam o tratamento antes de concluir o julgamento: dois por apresentarem efeitos adversos, três por retirada sob consentimento, dois perdidos de seguimento e um por descumprimento do regime terapêutico. Um grupo de 28 participantes recebeu extrato de camomila e um grupo controle de 29 participantes recebeu placebo de lactose monoidratada.

O esquema terapêutico sucedeu da mesma forma em ambos os grupos: na primeira semana, cada participante recebeu uma cápsula de 220mg de camomila ou de lactose. Na segunda semana aumentou-se para duas cápsulas diárias. Já na terceira semana, e naqueles que tiveram uma redução de $\leq 50\%$ no escore de HAM-A (Hamilton), instituiu-se três cápsulas. Da mesma forma, na quarta semana para quatro cápsulas. Em relação à quinta semana, e naqueles que tiveram outra redução de $\leq 50\%$ no escore de HAM-A, aumentou-se para cinco cápsulas ao dia. Este regime continuou até o findar da oitava semana. As mensurações das respostas às terapias foram efetuadas após a segunda, quarta, sexta e oitava semanas. Os autores afirmaram que os resultados achados sugerem que a *Matricaria* possui efeito ansiolítico modesto em pacientes com ansiedade leve.

No segundo estudo conduzido por Mao e col. em 2014, analisaram um protocolo de estudo sobre a Camomila para Ansiedade Generalizada. Onde 180 pacientes com diagnóstico de ansiedade moderada a grave, receberam extrato de Camomila uma vez ao dia, durante 8 semanas. Os que tiveram boa resposta, permaneceram com o mesmo tratamento por mais 4 semanas. Depois desse período teve início ao ensaio duplo-cego, tratando com placebo ou Camomila, uma vez ao dia, por mais 26 semanas. O estudo ainda não obteve um resultado, pois serão necessários 12 meses de teste, com o objetivo maior de verificar o aumento

do tempo, para recaída de ansiedade durante toda a terapêutica. E os resultados não foram publicados até a presente revisão.

3- *Melissa officinalis* (Erva-cidreira)

O primeiro estudo analisado foi realizado por Alijaniha e col. em 2015, visando verificar o alívio da palpitação do coração com o extrato da folha de *Melissa officinalis*. Foram incluídos 71 pacientes, mas apenas 55 concluíram o estudo, sendo administrado em um grupo, 500mg de Melissa duas vezes ao dia, e no outro grupo foi administrado placebo, durante 14 dias. Os autores chegaram à conclusão de que o extrato aquoso de *Melissa officinalis* pode ser adequado e seguro para o tratamento de palpitações benignas, já que no grupo testado com *Melissa*, houve redução dos sintomas.

O segundo estudo realizado em 2011 por Cases e col., foi financiado pelo medicamento *Cyracos*® (extrato hidroalcoólico de folhas de Melissa e ácido rosmarínico superior a 7%) analisando sua eficácia no tratamento de voluntários que sofrem de perturbações de ansiedade. Participaram 20 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 18 a 70 anos, apresentando algum distúrbio de ansiedade e de sono. Foram administrados duas doses do medicamento *Cyracos*®, 600mg diária, sendo uma pela manhã e outra a noite por 15 dias. Foi notada uma melhora significativa nos sintomas. Os resultados evidenciaram que esse tratamento pode ser benéfico aos portadores de distúrbios de ansiedade e insônia.

DISCUSSÃO

A partir desta revisão sistemática foi possível verificar a existência de muitos estudos pré-clínicos avaliando o efeito ansiolítico dos três fitoterápicos buscados, entretanto poucos estudos clínicos controlados têm sido realizados.

Segundo Faustino, Almeida e Andreatini os estudos clínicos randomizados, com mascaramento pelo menos duplo cegos e comparativos, são considerados o padrão ouro para verificar a eficácia das drogas, possibilitando um melhor resultado da droga experimental testada. A vantagem neste método é ter a possibilidade da avaliação comparativa em cada grupo testado, avaliando a correta eficácia do fármaco estudado, com uma droga já utilizada no mercado, e/ou com placebo, verificando sua significância. (4)

Uma das maiores dificuldades em realizar pesquisa com fitoterápicos é a possível variação fito química, mesmo entre as plantas da mesma espécie. A forma com que cada um foi processado interfere no resultado, de modo que dois medicamentos fitoterápicos que possuem o mesmo produto ativo possam apresentar qualidades diferentes, e, portanto, não serem considerados equivalentes terapêuticos. Assim, o ideal é trabalhar com a padronização dos extratos, inibindo este tipo de problema. (4)

Foram incluídos nesta revisão sistemática, três estudos de ensaios clínicos com *Passiflora incarnata*, todos realizados no Irã. Dois destes estudos foram comparados com placebo, sendo um realizado por Movafegh e colaboradores no ano de 2008, e outro realizado por Kaviani e seus colaboradores em 2013, e apenas o realizado por Akhondzadeh e colegas em 2001, foi comparado com uma droga padrão atual para transtorno de ansiedade, um benzodiazepínico, Oxazepam.

Nestes estudos foi encontrada uma relativa significância do efeito da *Passiflora* comparado com placebo e a droga padrão, podendo obter como resultado diminuição da ansiedade, sem induzir a sedação, diferente do que ocorre quando faz uso de benzodiazepínicos.

O número de voluntários randomizados nos estudos constitui-se como inexpressivo para comprovar a eficácia dos fitoterápicos. Faustino, Almeida e Andreatini argumentam que são necessários no mínimo 40 pacientes por grupo, para assim gerar resultados com eficácia significativamente comprovada; e não houve esse número de participantes em nenhum estudo avaliado. (4) Portanto, não foi possível considerar como relevante os resultados dos artigos inclusos já que o número de voluntários foi insuficiente, possibilitando possíveis vieses aleatórios e também sistemáticos.

Nos ensaios clínicos sobre a Camomila, encontraram-se apenas dois artigos na literatura que fizeram ou se propunham a fazer ensaio clínico com este

fitoterápico. Um deles, realizado por Amsterdam e colaboradores em 2009, na Unidade de Medicina da Universidade da Pensilvânia, sugere que a *Matricaria recutita* possa ter atividade ansiolítica em alguns pacientes com ansiedade suave a moderada, entretanto o mesmo artigo afirma que mais ensaios deveriam ser realizados. Baseado nisso, um protocolo de pesquisa elaborado por Mao e colaboradores com a participação de Amsterdam, em 2014, pretendeu efetuar um novo ensaio clínico no mesmo departamento de pesquisa. Esta pesquisa deverá envolver 180 indivíduos com transtorno de ansiedade moderada a grave, classificado por critérios de DSM-IV e Escala de Hamilton, em que um grupo de participantes receberá extrato de Camomila na proporção de 4:1 contendo 1,2% de Apigenina e dose diária de 1.500mg a ser dividida em 3 cápsulas e outro grupo receberá placebo. Entretanto os resultados deste estudo ainda não foram publicados.

O mecanismo de atuação dos flavonoides e da Apigenina, contidos no extrato de camomila, foram verificados em estudos pré-clínicos realizados por Marder e Paladini e por Zanolli, Avallone e Baraldi. Estes estudos evidenciaram a atuação destas substâncias em receptores de benzodiazepínicos (ativação de receptores gabaérgicos) bem como na neurotransmissão de dopamina, serotonina e de noradrenalina. Portanto, a farmacodinâmica exata ainda não foi elucidada. (40,41)

Tendo em vista o fato de que a eficácia do extrato de camomila ainda não ter sido confirmada, já que apenas um estudo realizou ensaio clínico que se enquadrava nos critérios de inclusão desta revisão, conclui-se que estes resultados são insuficientes para justificar a prescrição e o uso deste fitoterápico.

Para o fitoterápico *Melissa officinalis*, foram incluídos dois estudos clínicos, sendo o primeiro realizado na Itália, no ano de 2011, por Cases e colaboradores, sendo financiado pelo medicamento *Cyracos*® (extrato hidroalcolólico de folhas de Melissa e ácido rosmarínico superior a 7%). Foi avaliada sua eficácia e segurança nos participantes, que para os autores teve um resultado benéfico no controle da ansiedade e insônia. Mas não podemos tomar como base, sendo que, como foi financiado por *Cyracos*®, pode haver conflitos de interesse e um possível viés de tendenciosidade. No segundo estudo, realizado no Irã por Alijaniha e colaboradores no ano de 2015, foi verificada a eficácia da *Melissa* no alívio de palpitações, havendo a desistência de 16 participantes, e não foi abordado o motivo de desistência desta farmacoterapia, assim houve um viés de seleção de participantes.

Das considerações arroladas nesta seção, é importante destacar, de forma bastante concisa e sucinta, pontos que foram essenciais na análise empreendida, como: presença de poucos participantes nos ensaios clínicos, pequeno número de estudos realizados, presença de conflitos de interesse, assim, estes fatos justificam que os resultados foram insuficientes para justificar o uso e a prescrição destes fitoterápicos.

As limitações da presente revisão incluem o baixo número de artigos potencialmente elegíveis e que estavam disponíveis na literatura científica. Houve também uma impossibilidade de realização de metanálises, devido à desigualdade das metodologias realizadas nos ensaios clínicos.

Assim, esta pesquisa evidencia a necessidade de novos ensaios clínicos com metodologias bem delineadas e com o objetivo de verificar a eficácia destes três fitoterápicos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática conclui que os ensaios clínicos randomizados, com mascaramento e controlados conduzidos para os três fitoterápicos de interesse (*Passiflora incarnata*, *Matricaria recutita* e *Melissa officinalis*) foram insuficientes para justificar estes fármacos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada. Os resultados evidenciaram que foram usados um baixo número amostral de participantes, apresentaram resultados inconclusivos, presença de conflitos de interesses, vários tipos de vieses, além do mais apenas sete estudos foram elegíveis para a revisão. Assim, as evidências científicas são insuficientes para comprovar a eficácia e assim a prescrição destes fitoterápicos para o TAG.

ABSTRACT

The goal was to develop a systematic review of randomized clinical trials, masked and controlled with placebo or standard drug on the safety and efficacy of *Passiflora incarnata* (passion fruit), *Matricaria recutita* (chamomile) and *Melissa officinalis* (lemon balm) to Generalized Anxiety Disorder treatment. The articles were fetched in *PUBMED*, *Scielo* and *Google Scholar* data basis. Selected articles that met the eligibility criteria were evaluated and detailed in tables containing the authors, location, year, inclusion and exclusion criteria, results, efficacy verified by validated criteria for diagnosis and prognosis of GAD and the existence of interest conflicts. There were selected only 7 of the 1471 found articles. In studies with *Passiflora incarnata*, there was a significance of the *Passiflora* effect compared to placebo and the standard drug, getting decreased anxiety without inducing sedation. A study was conducted with *Matricaria recutita*, suggesting it may have anxiolytic effects in mild anxiety cases. Two studies were carried out with *Melissa officinalis*, one with interest conflicts, and another suggesting that its use may be adequate and secure. The conclusion is that was used a low sample size in the seven studies included, showing inconclusive results, the presence of conflicts of interest as well as

several types of biases. Thus, the scientific evidences are insufficient to prove the efficacy and prescription guided by scientific evidence of these *phytotherapy* medicines for Generalized Anxiety Disorder.

Keywords: Anxiety, Phytotherapeutic and Clinical Trial

REFERÊNCIAS

- 1- Teixeira JBP, Barbosa AF, Gomes CHC, Eiras NSV. A Fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde. [homepage da internet] 2012 [acesso em 20 out 2015]. Disponível em: <http://www.ufjf.br/proplamed/files/2012/04/A-Fitoterapia-no-Brasil-da-Medicina-Popular-à-regulamentação-pelo-Ministério-da-Saúde.pdf>.

- 2- Marques LC. O mercado de produtos fitoterápicos. *Fármacos e Medicamentos*.1999 (4):43-6.

- 3- Cria Saúde. Estatísticas da ansiedade. [homepage da internet] [acesso em 28 ago 2015].Disponível em : <http://www.criasaude.com.br/N2237/doencas/ansiedade/estatisticas-da-ansiedade.html>.

- 4- Faustino TT, Almeida RB de, Andreatini R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. [homepage da internet] *Rev.Bras de Psiquiat*. 2010 [acesso em 15 out 2015];32(4):429-36. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/2010nahead/aop2610.pdf>.

- 5- Silva JTV da, Rangel FEP, Silva M do S da, Alcântara RP de, Sampaio TRP de. Utilização de fitoterápicos no tratamento da ansiedade: um estudo de caso. [homepage da internet] *V Sem. De Inic. Cient. da Faculd. de Juaz. Do Norte*. 2014 [acesso em 25 out 2015]. Disponível em: <http://www.fjn.edu.br/iniciacaocientifica/anais-v-semana/trabalhos/poster/EN0000000424.pdf>.

- 6- Andreatini R, Lacerda RB, Filho DZ. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. [homepage da internet] *Rev. Bras. Psiq*. 2001 [acesso em 21 de out 2015]; 23(4):233-42. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462001000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.

- 7- Atallah AN, Castro AA. Revisão Sistemática e Metanálises, em: *Evidências para melhores decisões clínicas*. São Paulo. Lemos Editorial;1998.

- 8- Magee DJ. *Systematic reviews (meta-analysis) and functional outcome measures (apostila)*. Developmental Editor: B. Aindow;1998.

9- Bruning MCR, Mosegui GBG, Vianna CM de M. A utilização da fitoterapia e plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. [homepage da internet] *Ciência & Saúde Coletiva*.2012 [acesso em 19 outubro 2015]; 17(10):2675-85. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v17n10/17.pdf>.

10- Firmo W da CA, Menezes V de JM de, Passos CE de C, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL, et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. [homepage da internet] *Cad. Pesq.*2011[acesso em 19 outubro 2015];18(especial):dez. Disponível em: [http://www.pppg.ufma.br/cadernosdepesquisa/uploads/files/Artigo%2010\(9\).pdf](http://www.pppg.ufma.br/cadernosdepesquisa/uploads/files/Artigo%2010(9).pdf).

11- Oliveira, AB, Longh JG, Andrade CA, Miguel O G, Miguel MD. A normatização dos fitoterápicos no Brasil. *Visão Acadêmica*; 2006.

12-Hamilton A. *Medicinal plants and conservation: issues and approaches*. [s.l.]: International Plants Conservation Unit; 2003.

13- Carvalho ACB,Nunes D de SG, Baratelli T de G, Shuqair, NSMSAQ, Netto EM. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. [homepage da internet] *T&C Amazônia*. 2007 [acesso em 20 out 2015]; (11):26-32. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/aspectos_legislacao.pdf.

14- Rates SMK. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia. [homepage da internet] *Rev. Bras. de Farmacognosia*. 2001 [acesso em 25 out 2015]; 11(2):57-69. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v11n2/a01v11n2.pdf>.

15- Araújo IFM de, Souza LF, Guarçoni EAE, Firmo W da CA. O comércio de plantas com propriedades medicinais na cidade de Bacabal, Maranhão, Brasil. [homepage da internet] *Natureza on line*. 2015 [acesso em 11 mar 2016];13(3):111-16. Disponível em: http://naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/AraujoIFMetal_111-116.pdf.

16- Bezerra PRP, Meireles DRP, Fernandes HMB, Filho AA de O. Análise farmacoepidemiológica dos medicamentos fitoterápicos dispensados em uma farmácia comunitária no sertão paraibano. [homepage da internet] *Rev. Interd. em Saúde*. 2015 [acesso em 11 mar 2016]; 2(2):177-95. Disponível em: http://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_4/Trabalho_01.pdf.

17- Silva SA da. *Prescrições médicas da fitoterapia no estado de Rondônia: usos e notificações*. [dissertação] [internet]. Brasília: Universidade de Brasília.2009 [acesso

em 10 mar 2016]. Disponível em:
http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/7844/1/2009_SilvanaAlmeidadaSilva.pdf.

18- Cruz MG de L. O acesso aos fitoterápicos e plantas medicinais e a inclusão social - Diagnóstico situacional da cadeia produtiva farmacêutica no estado de Mato Grosso. [homepage da internet] Gov. do Mato Grosso. 2005 [acesso em 11 mar 2016]. Disponível em:
http://www.esalq.usp.br/siesalq/pm/diagnostico_situacional.pdf.

19- Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores dos Transtornos Afetivos. Transtorno de Ansiedade – Manual Informativo. São Paulo : ABRATA; 2011. [acesso em 19 mar 2016] Disponível em:
<http://www.abrata.org.br/new/OS%202348%20-%20Manual%20Paciente%20Abrata%202%20-%2010-08-11.pdf>.

20- Zuardi AW. Transtorno de Ansiedade Generalizada. [dissertação] [internet]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. [acesso em 8 mar 2016]. Disponível em:
http://rnp.fmrp.usp.br/aulas/TRANSTORNO_DE_ANSIEDADE_GENERALIZADA-Texto.pdf.

21- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 48 de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. [homepage da internet] [acesso em 29 set 2015]. Disponível em:
<http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/docs/Resolucao%20RDC%2048%20de%2016032004.PDF>.

22- Versiani M. Diagnóstico e Tratamento dos Transtornos de Ansiedade. [homepage da internet] Assoc. Méd. Bras. e Cons. Fed. de Med.2001 [acesso em 7 mar 2016]. Disponível em:
http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/099.pdf.

23- Mackenzie JW. Daycase anaesthesia and anxiety. A study of anxiety profiles amongst patients attending a Day Bad Unit. [homepage da internet] Anaesth.1989 [acesso em 31 mar 2016]; 44(5):437-440. Disponível em:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.1989.tb11349.x/epdf>.

24- Crake, Barlow. Fisiologia e Psicologia do Medo e da Ansiedade. [homepage da internet] 1994 [acesso em 19 mar 2016]. Disponível em:
http://www.pospsicopatologia.com.br/paula/Paula_Fisiologia_e_Psicologiado_medo_e_da_ansiedade.pdf.

25- Graeff FG, Hetem LAB. Transtornos da Ansiedade. São Paulo: Atheneu, 2004.

26- Rodrigues, CL. Aspectos Neuropsicológicos dos Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência: um estudo comparativo entre as fases pré e pós tratamento medicamentoso [homepage da internet] [dissertação] [internet]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2011. [acesso em 19 mar 2016]. Disponível em: file:///C:/Users/user120814/Downloads/CamilaLuisiRodrigues.pdf.

27- Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. [s.l.]:Arch Gen Psychiatric;1998.

28- Fitoterapia. Camomila – *Matricaria recutita* L. [homepage da internet] [acesso em 23 mar 2016]. Disponível em: http://www1.londrina.pr.gov.br/dados/images/stories/Storage/sec_saude/fitoterapia/publicacoes/camomila2.pdf.

29- Nicoletti MA, Oliveira MAJ, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Principais Interações no uso de medicamentos fitoterápicos. [homepage da internet] Infarma. 2007 [acesso em 19 abr 2016]; 19(1/2). Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/10/infa09.pdf>.

30- Nemezc G. Chamomile [homepage da internet]. The Journal of Modern Pharmacy. 1999 [acesso em 20 abr 2016]. Disponível em: http://reference.sabinet.co.za/webx/access/journal_archive/16836707/1089.pdf.

31- Blank AF, Oliveira AS, Arrigoni-Blank MF, Faquin V. Efeitos da adubação química e da calagem na nutrição de melissa e hortelã- pimenta.[homepage da internet] Hortic. Bras. 2006 [acesso em 21 mar 2016]; 24(2):195-98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-05362006000200014.

32- Sodré ACB, Haber LL, Luz JMQ, Marques MOM, Rodrigues CR. Adubação orgânica e mineral em melissa. [homepage da internet] Hortic. Bras. 2013 [acesso em 21 mar 2016]; 31(1):147-52. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-05362013000100023.

33- Reis ES, Pinto JEBP, Rosado LDS, Corrêa RM. Teor e composi o química do óleo essencial de *Melissa officinalis* L. in vitro sob influência do meio de cultura. [homepage da internet] Acta Scient. Agron. 2009 [acesso em 21 mar 2016]; 31(2):331-35. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-86212009000200021

- 34- Maia LF, Castro QJT de, Resende FMF, Rodrigues RG das D. Plantas Medicinais e Hipertensão. [homepage da internet] Farm Rev. 2011 [acesso em 20 abr 2016]. Disponível em: http://www.ufop.br/downloads/farmacia_revista24_artigo_tecnico.pdf.
- 35- Nascimento DF, Santana APM, Leite IO, Viana FAC, Leite ALA e S, Moares RA de, et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. em voluntários saudáveis. [homepage da internet] Rev. Bras. de Farmacog. 2009 [acesso em 20 jan 2016]; 19(1B):261-68. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n1b/a14v191b.pdf>.
- 36- Locks F. *Passiflora incarnata* L. (Maracujá): Aspectos históricos, taxonômicos, cultivo e utilização na medicina popular e científica. [homepage da internet] [monografia][internet]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC; 2005. [acesso em 23 mar 2016]. Disponível em: <http://www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/000028/0000282E.pdf>.
- 37- Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. J Toxicol Clin Toxicol. 2000; 38(1): 63-6.
- 38- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 89/2004. [acesso em 23 mar 2016]. Disponível em: http://www.nutricaoemfoco.com.br/NetManager/documentos/resolucao-re_no_89,_de_16_de_marco_de_2004.pdf.
- 39- Kaviani N, Tavakoli M, Tabanmehr MR, Havaei RA. The efficacy of *Passiflora Incarnata* Linnaeus in Reducing Dental Anxiety in patients undergoing periodontal treatment. [homepage da internet] J Dent Univ Med Scien. 2013 [acesso em 08 dez 2015]; 14(2):68-72. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977550/pdf/jds-14-068.pdf>.
- 40- Marder M, Paladini AC. GABA(A)-receptor ligands of flavonoid structure. Curr Top Med Chem. 2002; 2:853–67.
- 41- Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterization of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia. 2000; 71:117–23.
- 42- Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco de prognóstico. [homepage da internet] Brasília. [acesso em 14 jun 2016] Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf

43- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shaveganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. [homepage da internet] *J Clin Pharm Ther.* 2001 [acesso em 10 jan 2016]; 26(5):363-67. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679026>.

44- Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. [homepage da internet] *Int Anest Res Soc.* 2008 [acesso em 10 jan 2016];106(6). Disponível em: file:///C:/Users/user120814/Downloads/Preoperative_Oral_Passiflora_Incarnata_Reduces.19.pdf.

45- Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *matricaria recutita* (chamomile) extract therapy of generalized anxiety disorder. [homepage da internet] *J Clin Psych.* 2009 [acesso em 12 jan 2016]; 29(4):378-82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600416/pdf/nihms438883.pdf>.

46- Mao JJ, Li QS, Soeller I, Rockwell K, Xie SX, Amsterdam JD. Long-Term Chamomile Therapy of Generalized Anxiety Disorder: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. [homepage da internet] *J Clin Trials.* 2014 [acesso em 12 jan 2016]; 4:5. Disponível em: <http://www.omicsgroup.org/journals/longterm-chamomile-therapy-of-generalized-anxiety-disorder-a-study-protocol-for-a-randomized-doubleblind-placebo-controlled-trial-2167-0870.1000188.pdf>.

47- Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, et al. Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. [homepage da internet] *J Ethnopharm.* 2015 [acesso em 04 dez 2015]; 164: 378-84. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680840>.

48- Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. [homepage da internet] *Mediterr J Nutr Metab.* 2011[acesso em 12 jan 2016]; 4:211–18. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230760/pdf/12349_2010_Article_45.pdf.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer imensamente a Deus por permitir que eu realizasse esse trabalho, me dando forças e sabedoria, para conseguir concretizar com êxito este artigo.

Agradecer aos meus pais, José Antônio e Simone, por se fazerem sempre presente, me dando apoio e carinho em todos os momentos.

Ao meu namorado Vinícius, por todo incentivo, e por ser meu exemplo de determinação e foco.

À minha orientadora, Adriele, que tanto admiro, por sua garra, dedicação, sabedoria, e por me ensinar a ir atrás dos meus sonhos. Muito obrigada por acreditar e confiar em mim. Você é o meu exemplo de um profissional farmacêutico!

Agradecer à minha professora, Rosana, por me ajudar em todos os momentos de dificuldade, ansiedade, solucionando sempre meus problemas e dúvidas. E a todos os outros professores que me apoiaram e me incentivaram.

Aos meus amigos e a todos, que sempre estiveram na torcida, **MUITO OBRIGADA!**