

Ana Sofia Vieira da Fonseca das Neves Moreira

FITOTERAPIA APLICADA À ANSIEDADE: Uma alternativa aos medicamentos de síntese

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria José Pinho Gonçalves e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Sofia Vieira Fonseca Neves Moreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º2009009773, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de Julho de 2014.

(Ana Sofia Vieira Fonseca Neves Moreira)

A Orientadora da Monografia

(Professora Doutora Maria José Pinho Gonçalves)

A Orientanda

(Ana Sofia Vieira Fonseca Neves Moreira)

Os meus sinceros agradecimentos à Professora Doutora Maria José Gonçalves, pelo importante contributo e consideração, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos aqueles que contribuíram para que a monografia fosse bem sucedida.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
RESUMO.....	I
ABSTRACT	2
INTRODUÇÃO	3
1. ANSIEDADE E TRANSTORNOS ASSOCIADOS.....	4
1.2 PARTINDO DE UM MECANISMO DE DEFESA ATÉ À FISIOPATOLOGIA	4
1.3 SINTOMAS	6
1.4 FATORES DE RISCO	6
1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	6
2. FITOTERAPIA	7
2.1 A EVOLUÇÃO DE CONCEITOS.....	7
2.2 MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS E REGULAMENTAÇÃO	8
2.3 PLANTAS MEDICINAIS COM INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NA ANSIEDADE.....	8
2.3.1 <i>Valeriana officinalis</i> L.....	10
Apresentação botânica.....	10
Principais constituintes e constituintes ativos.....	10
Uso tradicional e Indicações terapêuticas atuais.....	11
Bioatividade: Atividade farmacológica e Mecanismos de ação	11
Efeitos secundários e toxicidade.....	11
Posologia e duração do tratamento	12
Medicamentos à base de <i>Valeriana officinalis</i> no mercado português.....	12
2.3.2 <i>Passiflora incarnata</i> L.....	13
Apresentação botânica.....	13
Principais constituintes e constituintes ativos.....	13
Uso tradicional e Indicações terapêuticas atuais.....	14
Bioatividade: Atividade farmacológica e Mecanismos de ação	14
Efeitos secundários e toxicidade.....	14
Posologia e duração do tratamento	15
Suplementos à base de <i>Passiflora incarnata</i> no mercado português.....	15
CONCLUSÃO.....	16
BIBLIOGRAFIA.....	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução do consumo dos medicamentos psicofármacos, por subgrupo terapêutico, entre 2000 e 2012..	7
Figura 2 - Partes aéreas de <i>Valeriana officinalis</i>	10
Figura 3 - Principais constituintes da espécie <i>Valeriana officinalis</i>	11
Figura 4 - Flor de <i>Passiflora incarnata</i>	13
Figura 5 - Principais constituintes da espécie <i>Passiflora incarnata</i>	13

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ATP - Adenosina Trifosfato

DMS - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ES COP - *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GRAS - *Food and Drug Administration's Generally Recognized as Safe*

HMPC - *Committee on Herbal Medicinal Products*

HMPWG - *Herbal Medicinal Products Working Group*

MAO - Monoaminoxidase

MNSRM - Medicamento não Sujeito a Receita Médica

OMS - Organização Mundial de Saúde

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SNC - Sistema Nervoso Central

RESUMO

As crescentes exigências de desempenho pessoal e profissional na sociedade ocidental atual colocam os transtornos de ansiedade entre as doenças mentais com maior prevalência na população mundial. Estes transtornos, enquanto patologias debilitantes, incluem uma multiplicidade de manifestações patológicas, com desenvolvimento de incapacidade funcional.

À luz do reconhecimento dos inúmeros efeitos secundários associados aos fármacos de síntese química, verificou-se um impulso do mercado da fitoterapia com indicação na ansiedade.

O enquadramento da Fitoterapia na terapêutica convencional requer a emergência de alternativas terapêuticas com o máximo de eficácia, qualidade e segurança, sustentadas num conhecimento científico robusto. Contudo, a aplicação na prática clínica dos medicamentos à base de plantas medicinais debate-se com a problemática da insuficiência de dados científicos e clínicos, que clarifiquem a sua eficácia e segurança.

Em Portugal, nas superfícies comerciais, encontram-se à disposição da população, formulações fitoterapêuticas, com insuficiente evidência científica da atividade farmacológica, composição química e eventual mecanismo de ação. Contudo, neste contexto destacam-se algumas espécies de plantas medicinais com indicação terapêutica na ansiedade, oficialmente reconhecida, designadamente a *Passiflora incarnata*, a *Valeriana officinalis* e, até janeiro de 2003, a *Piper methysticum*.

PALAVRAS-CHAVE: Ansiedade, Alternativa terapêuticas, Fitoterapia, *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis*.

ABSTRACT

The increasing demands in terms of personal and professional performance in today's western society have made anxiety disorders one of the most prevalent mental illnesses in the world's population. These disorders, as debilitating pathologies, include a variety of pathological manifestations, with the development of functional incapacity.

With the knowledge of the countless side effects associated to chemical medication, we have been witnessing a boom in the anxiety related phytotherapy market.

Including phytotherapy in conventional therapeutics requires the emergence of highly effective, safe and with proven quality therapeutic alternatives, based on a solid scientific knowledge. However, the practical application of the medicinal plants based medication struggles with the lack of insufficient scientific and clinical data, which may prove them effective and safe.

In Portugal, in the main shopping centres, it is possible to find an array of phytotherapeutic products, which lack the proper scientific evidence of its pharmacological activity, its chemical composition and its action mechanism. Despite this, it is also possible to find some species of medicinal plants with an officially recognized therapeutic indication in anxiety disorders, namely *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* and, until January 2003, *Piper methysticum*.

KEYWORDS: Anxiety, Therapeutic alternatives, Phytotherapy, *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis*.

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade que a ansiedade e os seus transtornos associados têm vindo a ser tratados com recurso a plantas medicinais (SARRIS *et al.*, 2011).

A elevada prevalência dos transtornos de ansiedade na sociedade atual, contribui para que os medicamentos ansiolíticos se encontrem entre os medicamentos mais prescritos na atualidade. Contudo, são inúmeras as limitações conhecidas destes agentes terapêuticos, incluindo sedação, dependência farmacológica, no caso das benzodiazepinas, taquicardia, insónia, entre outros (KUMAR *et al.*, 2012). As benzodiazepinas, que constituem a classe de medicamentos mais comumente prescrita nestes transtornos, apresentam diversos efeitos secundários, incluindo sedação excessiva, interferência com os mecanismos de memória, dependência farmacológica e tolerância (BALDWIN e AJEL, 2007; HARSHA e ANILAKUMAR, 2013). Assim, torna-se imperativa a exploração de outras alternativas terapêuticas desprovidas destes efeitos adversos, no âmbito do tratamento destas patologias (YOU *et al.*, 2012). À luz destes conhecimentos, tem-se verificado um interesse crescente relativamente à plantas medicinais, como alternativa aos medicamentos de síntese (CHARLTON, 2005).

A investigação relativa aos efeitos das plantas medicinais no ser humano tem proporcionado uma base científica que suporta a sua aplicação terapêutica. Todavia, apesar do crescente recurso à fitoterapia na população ocidental, verifica-se, ainda, uma insuficiência de dados científicos e clínicos, que suportem adequadamente a compreensão da eficácia e segurança dos medicamentos à base de plantas (KUMAR *et al.*, 2012).

I. ANSIEDADE E TRANSTORNOS ASSOCIADOS

No âmbito dos transtornos mentais, a depressão e a ansiedade são os que ocorrem mais comumente (LAKHAN e VIEIRA, 2010).

A ansiedade constitui um “*estado psicológico e fisiológico, caracterizado por alterações nas componentes cognitiva, somática, emocional e comportamental*” (LEE *et al.*, 2011), associada a um comportamento cauteloso, de constante vigilância e tensão muscular (American Psychiatric Association, 2013). Os transtornos associados à ansiedade são caracterizados por uma sobreposição da sensação de medo, isto é, a resposta emocional à ameaça iminente, e do estado de excessiva ansiedade, em antevisão de ameaça futura. Segundo a classificação do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)*, estes transtornos incluem cinco subtipos principais de desordens debilitantes, nomeadamente: a perturbação de ansiedade generalizada, o pânico, o transtorno obsessivo-compulsivo, o transtorno de *stress* pós-traumático, a fobia social e fobias específicas menos debilitantes (MöHLER, 2012).

I.2 PARTINDO DE UM MECANISMO DE DEFESA ATÉ À FISIOPATOLOGIA

O termo ansiedade pode adquirir diferentes significados e aplicar-se a uma enorme diversidade de comportamentos. Enquanto mecanismo de defesa, a ansiedade constitui uma resposta fisiológica normal ao *stress* e um estímulo importante na antecipação de ameaças futuras (VANIN, 2008). Contudo, pode constituir uma patologia debilitante de diagnóstico, tratamento e recuperação excepcionalmente complexos (LAKHAN e VIEIRA, 2010). A ansiedade é considerada um problema quando: apresenta intensidade e/ou duração superiores ao normal, quando conduz a incapacidade funcional, quando há evidência de atitude evasiva e de sintomas físicos clinicamente inexplicáveis (CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2006). Contudo, a elucidação dos mecanismos subjacentes a estes transtornos continua a carecer de explicações biológicas mais aprofundadas (NEMEROFF, 2002). Todavia, postulados admitem como potencial etiologia destes transtornos, uma desregulação de neurotransmissores específicos, incluindo a serotonina, a dopamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) (LAKHAN e VIEIRA, 2010). Um dos modelos mais consensuais no âmbito da sua patofisiologia considera uma deficiência na transmissão *GABAérgica*, suportada pelos resultados obtidos aquando da administração de um antagonista da transmissão *GABAérgica* em humanos e pelo efeito ansiolítico demonstrado por agonistas do neurotransmissor GABA (NEMEROFF, 2002).

Individualmente, cada neurónio possui a extraordinária capacidade de integração e modulação de sinais, uma vez que cada um deles pode libertar diferentes neurotransmissores e possui vários tipos e subtipos de recetores.

As quatro classes de substâncias neurotransmissoras e neuromoduladoras incluem: as monoaminas, os aminoácidos, os neurotransmissores peptídicos ou neuropéptidos e, mais recentemente descobertas, as neurotrofinas ou fatores neurotróficos.

Existem cinco neurotransmissores monoamina clássicos: a serotonina, três catecolaminas - adrenalina, noradrenalina e dopamina -, a acetilcolina e a histamina (GORMAN, 2000). A serotonina é um neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC), implicado no controlo de dor, de estados de alerta/ sono. A ação farmacológica de medicamentos ansiolíticos baseia-se normalmente, num aumento dos níveis centrais de serotonina, por aumento de síntese ou retardamento da sua inativação. A noradrenalina, um neurotransmissor simpático, excitatório em determinadas zonas do cérebro, apresenta efeitos semelhantes à adrenalina. A dopamina constitui um neurotransmissor simpático, excitatório do SNC. A acetilcolina é um neurotransmissor cerebral, excitatório motor, existente também em algumas zonas medulares. Relativamente, à histamina, esta constitui um composto revestido de pouco significado no SNC, embora se admita a possibilidade de intervir no estado de vigília (CUNHA *et al.*, 2007).

Contrariamente aos neurotransmissores monoamina, os aminoácidos neurotransmissores encontram-se amplamente distribuídos no cérebro, verificando-se que o funcionamento cerebral reflete o equilíbrio entre o glutamato e o GABA. O glutamato constitui um aminoácido neurotransmissor excitatório e o GABA constitui um aminoácido neurotransmissor cerebral, que diminui a atividade nervosa dos neurónios, contribuindo para um efeito ansiolítico. A fixação do neurotransmissor GABA no respetivo recetor específico conduz à entrada de iões cloro, diminuindo a excitabilidade do neurónio (GORMAN, 2000).

Relativamente aos péptidos neurotransmissores ou neuropéptidos, estes constituem neurotransmissores derivados de precursores de proteínas, apresentando efeito sobre as funções neuronais. Normalmente, são responsáveis pela mediação de respostas sensoriais e emocionais, incluindo a fome, sede, desejo sexual, prazer e dor (CUNHA *et al.*, 2007).

Os fatores neurotróficos são polipeptídeos, apresentando, portanto, a mesma estrutura básica que os neuropeptídeos neurotransmissores (GORMAN, 2000).

Assim, a modulação dos estados de ansiedade é possível através de um aumento funcional de neurotransmissores na fenda sináptica, que se pode dever ao bloqueio da

recaptação de neurotransmissores excitatórios do SNC, particularmente de noradrenalina e/ou serotonina e/ou dopamina, ou pela inibição da enzima responsável pela sua inativação, a monoaminoxidase (MAO) ou pela alteração do número e/ou sensibilidade dos neuroreceptores (CUNHA *et al.*, 2007).

I.3 SINTOMAS

A evidência de insónias, tonturas, dores de cabeça e de estômago, desconcentração e exaustão pode auxiliar no diagnóstico de perturbações de ansiedade (*CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2006). Estima-se que cerca de 4% a 6% da população mundial apresente sintomas de ansiedade, como nervosismo, irritabilidade, agitação, desconforto, exaustão e sudorese (LEE *et al.*, 2011). Admite-se que um quarto dos indivíduos que sofrem de ansiedade patológica desenvolva sintomas graves e incapacitantes (CASSANO *et al.*, 2002) que, na ausência de tratamento, progridem frequentemente para estados depressivos e suicidas (LEE *et al.*, 2011).

I.4 FATORES DE RISCO

Segundo a *Canadian Psychiatric Association*, os fatores de risco incluem: o histórico familiar desta patologia e a existência de eventos traumáticos, na infância, ou de outras patologias, particularmente depressão, hipertireoidismo e doenças neurológicas. O sexo feminino apresenta uma maior predisposição para o desenvolvimento destas patologias (*CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2006). Alguns autores também referem a importância de fatores genéticos e relacionados com as experiências vividas (GORMAN, 2000).

I.5 EPIDEMIOLOGIA

No âmbito das doenças mentais, os transtornos de ansiedade são dos que apresentam maior prevalência na população mundial. Considerando a frenética da atual sociedade ocidental e as crescentes exigências de desempenho pessoal e profissional, admite-se que estes transtornos apresentam uma maior prevalência nos países ocidentais (KESSLER *et al.*, 2009). Nos Estados Unidos da América, estima-se um custo anual com estes transtornos de um terço das despesas em saúde mental (LEE *et al.*, 2011). Em Portugal, apesar da escassez de dados neste âmbito, estima-se uma semelhança epidemiológica relativamente a outros países europeus. Segundo o estudo “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental, entre 2000-2012”, os psicótrópicos e antidepressivos,

contribuíram para o aumento da despesa pública com a saúde. Os antidepressivos e ansiolíticos, sedativos e hipnóticos são os que apresentam maior consumo (Figura 1).

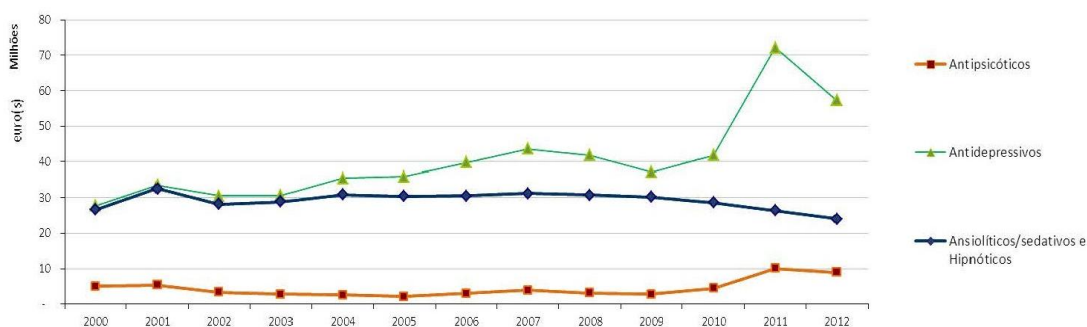


Figura 1- Evolução do consumo dos medicamentos psicofármacos, por subgrupo terapêutico, entre 2000 e 2012 (FURTADO, 2013).
(adaptada de “*Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental, entre 2000-2012*”, INFARMED).

Segundo o “*Relatório do Conselho Europeu do Cérebro- Custos de distúrbios mentais na Europa*”, estima-se que, em Portugal, 16,07% da população adulta, sofre de um transtorno mental e que 9,46% da população adulta sofre de transtornos de ansiedade. Contudo, apenas 1,7% dos indivíduos afetados por transtornos mentais, recebe tratamento (WHO, 2009).

Apesar de as taxas de incidência globais de transtornos mentais serem idênticas para o sexo feminino e masculino (WHO, 2006), verifica-se uma incidência ligeiramente superior no sexo feminino (CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2006), possivelmente explicada pela sua desvantagem socioeconómica, verificada em alguns países, e o maior sentido de responsabilidade (WHO, 2006).

2. FITOTERAPIA

2.1. A EVOLUÇÃO DE CONCEITOS

Desde os primórdios que as civilizações recorriam ao potencial curativo das plantas. Nos anos 80, verificou-se um interesse renovado na fitoterapia, com pesquisas de novas substâncias ativas, em oposição ao observado em meados do século XX, com os avanços tecnológicos na indústria farmacêutica (ORTIZ, 2003).

A transmissão de conhecimentos ao longo das gerações contribuiu para o desenvolvimento do conceito atual de Fitoterapia (CUNHA *et al.*, 2003). A Fitoterapia constitui a ciência baseada no “*estudo da utilização de produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, incluindo prevenção, atenuação ou tratamento de um estado patológico*” (CAÑIGUERAL, 2006). Embora se verifique uma crescente utilização de plantas medicinais, a sua aplicação na prática clínica debate-se com a problemática da insuficiência de dados científicos e clínicos e da clarificação da eficácia e segurança dos medicamentos à base de plantas medicinais (KUMAR *et al.*, 2012).

2.2 MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS E REGULAMENTAÇÃO

Em Portugal, segundo o Estatuto do Medicamento, os medicamentos à base de plantas incluem “*qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas*” (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto). Contudo, a legislação farmacêutica europeia permite o registo de medicamentos tradicionais à base de plantas medicinais baseado na sua utilização tradicional ao longo de, pelo menos, 30 anos, incluindo pelo menos 15 anos na Comunidade Europeia, desde que esteja garantida a segurança de utilização sem vigilância médica. Assim, é possível a submissão de pedido de registo simplificado destes medicamentos, através de procedimento nacional e/ou reconhecimento mútuo e procedimento descentralizado (INFARMED, 2014).

O aumento das exigências legais de qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos pelas autoridades de saúde pública, fundamenta-se no crescente complemento da terapêutica com plantas medicinais (CUNHA *et al.*, 2003). Assim, na Europa, o grupo *Herbal Medicinal Products Working Group* (HMPWG), estabeleceu normas orientadoras relativas aos critérios e metodologias, no sentido de garantir a sua qualidade, segurança e eficácia (BIFFIGANDI e CARLETTO, 2000). A avaliação da sua segurança e qualidade na Comunidade Europeia também é da responsabilidade da *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOPE), do *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC), da Organização Mundial de Saúde (OMS), da Comissão E do Ministério da Saúde Alemão, entre outros. No âmbito dos critérios de qualidade, destacam-se as normas constantes nas monografias da Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia do estado membro em questão.

2.4 PLANTAS MEDICINAIS COM INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NA ANSIEDADE

Considerando a complexidade dos transtornos psiquiátricos, incluindo a ansiedade, o sucesso das abordagens terapêuticas pode depender da modulação conjunta de diversos neurotransmissores.

Segundo o relatório, “*Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental*”, a utilização de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, incluindo benzodiazepinas e medicamentos à base de *Valeriana officinalis*, apresentou uma taxa de crescimento de 6% no ano 2012, relativamente ao ano 2000 (FURTADO, 2014). Contudo, as benzodiazepinas apresentam inúmeros efeitos secundários bem documentados (LADER, 1999), incluindo sedação excessiva, interferência com os mecanismos de memória, dependência

farmacológica e tolerância (BALDWIN e AJEL, 2007; HARSHA e ANILAKUMAR, 2013). Assim, torna-se imperativa a emergência de alternativas terapêuticas com o mínimo de efeitos secundários, que podem incluir extratos de plantas medicinais rigorosamente padronizados (CUNHA *et al.*, 2007).

Os mecanismos de ação implicados nos medicamentos à base de plantas medicinais com indicação terapêutica na ansiedade fundamentam-se particularmente na modulação da comunicação neuronal. Esta modulação pode ocorrer através da ligação de metabolitos específicos das plantas medicinais aos recetores de neurotransmissores e pela modificação da síntese e função desempenhada por estes últimos. Também podem estar envolvidas, a estimulação ou sedação do SNC e regulação da função endócrina (SARRIS *et al.*, 2011). Apesar destas alternativas terapêuticas evidenciarem um considerável interesse por parte dos próprios doentes, verifica-se uma insuficiência de dados farmacológicos e químicos (CARLINI, 2003). Assim, são necessárias investigações mais aprofundadas no âmbito dos seus mecanismos de ação e ensaios clínicos, que validem o seu uso na prática clínica (CUNHA *et al.*, 2007).

Existem várias plantas medicinais com indicação terapêutica na ansiedade, oficialmente reconhecida, que constam nas Monografias da Comissão E, incluindo: *Humulus lupulus*, *Rauvolfia serpentina*, *Piper methysticum*, *Passiflora incarnata*, *Hypericum perforatum* e *Valeriana officinalis*. Contudo, destacam-se as seguintes espécies de plantas medicinais: *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* e *Piper methysticum*.

De facto, estudos relativos à *Piper methysticum* demonstraram o seu efeito ansiolítico baseado num aumento da neurotransmissão mediada pelo GABA ou na alteração da atividade da enzima GABA-transaminase ou na inibição da enzima ácido glutâmico descarboxilase (SARRIS *et al.*, 2011). Contudo, verificou-se a proibição da comercialização de todos os produtos à base desta planta no mercado alemão, comunicada no *Alerta de Segurança n.º 105, emitido pela Organização Mundial de Saúde, a 17 de Junho de 2002*, devido à suspeita de hepatotoxicidade. Em Portugal, considerando estes riscos para a saúde pública, a insuficiente evidência de eficácia e a negativa relação risco-benefício, a sua comercialização também foi proibida (INFARMED, 2003).

Assim, apenas serão abordadas as espécies de plantas medicinais *Valeriana officinalis* e *Passiflora incarnata*.

2.4.1 *Valeriana officinalis* L.

Apresentação botânica

A espécie *Valeriana officinalis*, vulgarmente designada por erva-dos-gatos, valeriana-menor ou valeriana-silvestre (CUNHA *et al.*, 2003), pertence á família das *Valerianáceas* e ao género *Valeriana*, que inclui mais de 250 espécies (CARLINI, 2003). Trata-se de uma planta vivaz, indígena de climas húmidos, especialmente florestas e margens de rios da Europa. A sua parte ativa inclui órgãos subterrâneos, inteiros ou fragmentados, designadamente os rizomas, as raízes e os estolhos que, “segundo a *Farmacopeia Portuguesa 9*, devem apresentar no mínimo 5ml/kg de óleo essencial no fármaco inteiro, seco e, no mínimo 3ml/kg de óleo essencial no fármaco fragmentado, seco” (CUNHA *et al.*, 2003).



Figura 2- Partes aéreas de *Valeriana officinalis*. (adaptada de CUNHA *et al.*, 2003).

Principais constituintes e constituintes ativos

Numa perspetiva química, consideram-se dois grupos principais de substâncias isoladas a partir desta planta: a fração de óleo essencial e os valepotriatos (CARLINI, 2003). A fração de óleo essencial é constituída por monoterpenos, ácido isovalérico e sesquiterpenos, como os ácidos valerénico e acetovalerénico e o valerenal. Relativamente aos valepotriatos, classificados como iridóides, destaca-se o valtrato. Em menor percentagem, surgem flavonóides derivados de iridóides, lignanas, alcalóides e aminoácidos, como o GABA (CUNHA *et al.*, 2003).

A *Valeriana officinalis*, distingue-se de outras espécies do mesmo género, pela ocorrência, exclusiva nesta espécie, de ácidos valerénico e acetovalerénico e valerenal, simultaneamente (CARLINI, 2003).

Considera-se a existência de um efeito sinérgico entre os constituintes do óleo essencial, particularmente os sesquiterpenos específicos desta espécie, os valepotriatos e os flavonóides (CUNHA *et al.*, 2003), verificando-se que existem evidências de uma atividade fundamentalmente ansiolítica dos valepotriatos (CARLINI, 2003).

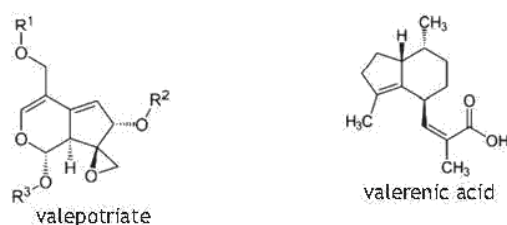


Figura 3- Principais constituintes da espécie *Valeriana officinalis*. (adaptada de SARRIS *et al.*, 2011).

Uso tradicional e Indicações terapêuticas atuais

A aplicação da *Valeriana officinalis* tem incidido em situações de nervosismo, ansiedade e insónia. O interesse por esta planta perdura desde a obra clássica de Dioscórides, “*De Materia Medica*”, em que esta é descrita como sedativa (CARLINI, 2003). No Reino Unido, destacou-se a sua utilização no controlo do nervosismo, na Segunda Guerra Mundial (CUNHA *et al.*, 2003). Atualmente, verifica-se a indicação clínica na promoção do sono e alívio da tensão nervosa, baseada no uso bem estabelecido, analisado pelo HMPC (DIAS e SALGUEIRO, 2009).

Bioatividade: Atividade farmacológica e Mecanismos de ação

As investigações dos efeitos sedativos e ansiolíticos da *Valeriana officinalis* têm sugerido que estes são mediados por neurotransmissores, principalmente o GABA (CUNHA *et al.*, 2003). Considera-se que a inibição da enzima GABA-transaminase, a interação com os recetores GABA e a interferência na captação/libertação do neurotransmissor GABA nos sinaptossomas, estão implicadas nos referidos efeitos (CARLINI, 2003). O ácido valerénico demonstrou, *in vivo*, atividade ansiolítica mediada preferencialmente pela interação com as subunidades $\beta 2$ e $\beta 3$ dos recetores GABA_A. Esta conclusão baseou-se na evidência de que uma mutação na subunidade $\beta 3$ conduzia à abolição da sua atividade ansiolítica (FELGENTREFF *et al.*, 2012). *In vitro*, verificou-se a possibilidade dos ácidos hidroxivalerénico e acetovalerénico poderem inibir o catabolismo do GABA nas junções sinápticas do SNC (CUNHA *et al.*, 2003).

Efeitos secundários e toxicidade

Segundo a listagem publicada pela *Food and Drug Administration's Generally Recognized as Safe* (GRAS), a *Valeriana officinalis* apresenta baixa toxicidade. Contudo, pode provocar cefaleias, fadiga, dores de peito e abdominais e tremores, no decurso de utilizações prolongadas e excessivas. No entanto, a administração diária de 600 mg de extrato de *Valeriana officinalis*, a indivíduos, não demonstrou interferência com o tempo de reação, concentração ou lucidez (CUNHA *et al.*, 2003).

Interações e contra-indicações

Alguns autores consideram contra-indicado o uso concomitante desta planta com outros sedativos, devido à potenciação do seu efeito, o seu uso na gravidez, no aleitamento e em crianças menores de 3 anos (CUNHA *et al.*, 2003). Contudo, apesar de alguma controvérsia, não existe confirmação da interação entre esta planta e outros medicamentos sedativos. Os estudos no âmbito da inibição, *in vivo*, do sistema enzimático do citocromo P450, particularmente o CYP3A4, também são alvo de controvérsia (CUNHA *et al.*, 2003). Todavia, estudos *in vitro* evidenciaram efeitos moderados no CYP3A4 e glicoproteína P (DIAS e SALGUEIRO, 2009).

Posologia e duração do tratamento

Considera-se que a dose média diária deve ser cerca de 6 a 9g. A administração diária de *Valeriana officinalis*, em preparações sob a forma de extrato seco, deve encontrar-se entre 0,3 a 1,2g e, sob a forma de infusão de raiz estabilizada, deve encontrar-se entre 2 a 3 g, por chávena, cerca de 3 vezes por dia. A duração do tratamento não deve exceder 2 meses consecutivos (CUNHA *et al.*, 2003).

Medicamentos à base de *Valeriana officinalis* no mercado português

Neste contexto, destaca-se o *Valdispert*[®], que se encontra no 58º lugar dos 100 medicamentos mais vendidos, no Serviço Nacional de Saúde (INFARMED, 2006). Trata-se de um Medicamento não Sujeito a Receita Médica (MNSRM), do grupo de medicamentos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Apresenta-se sob a forma farmacêutica de comprimidos revestidos, à base de extrato seco de raiz de *Valeriana officinalis*, em dosagens de 45, 125 e 450mg. Conforme constante no seu Resumo das Características do Medicamento (RCM), apresenta indicação na ansiedade ligeira e dificuldade em adormecer temporárias, em indivíduos com idade superior a 12 anos, não excedendo a dose máxima diária de 540 mg. Considerando a limitação de dados relativos a interações medicamentosas, apenas se considera importante a precaução na co-administração com depressores do SNC, incluindo o álcool (INFARMED, 2009).

O *Livetan*[®] também é um MNSRM do grupo dos medicamentos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Cada comprimido revestido por película contém 500mg de extrato seco de raiz de *Valeriana officinalis*. Conforme constante no RCM, apresenta indicação terapêutica no alívio da tensão nervosa ligeira e distúrbios do sono, em indivíduos com idade superior a 12 anos, numa dose máxima diária de 4 comprimidos (INFARMED, 2011).

2.4.2 *Passiflora incarnata* L.

Apresentação botânica

A espécie *Passiflora incarnata*, comumente designada por flor-da-paixão, granadilha-purpúrea e maracujá, é uma das cerca de 500 espécies do género *Passiflora*, da família das *Passifloreáceas* (DHAWAN, 2004). Trata-se de uma planta trepadeira arbustiva, de crescimento espontâneo na América tropical (CUNHA *et al.*, 2003). O seu cultivo, em Portugal, destina-se fundamentalmente à obtenção dos frutos comestíveis, a *Passiflora edulis* (DHAWAN, 2004). A sua parte ativa inclui partes aéreas secas e fragmentadas e flores e/ou frutos que, “segundo a Farmacopeia Portuguesa 9, devem apresentar no mínimo 1,5% de flavonóides totais, expressos em vitexina” (CUNHA *et al.*, 2003).



Figura 4- Flor de *Passiflora incarnata* (adaptada de CUNHA *et al.*, 2003).

Principais constituintes e constituintes ativos

Os principais constituintes ativos isolados desta espécie, responsáveis pelas suas atividades sedativa e ansiolítica, são os flavonóides, os alcalóides indólicos derivados da β carbolina e o maltol (CARLINI, 2003). A fração de flavonóides é maioritariamente composta por mono-C-glucosil-flavonas, di-heterósidos de flavonas e outros flavonóides, como a vitexina e a crisina. Em percentagens vestigiárias surgem, ainda, os alcalóides indólicos derivados da β -carbolina, como o harmano. Investigadores consideram a possibilidade dos referidos alcalóides indólicos apresentarem relevância terapêutica no *stress*, ansiedade, depressão, doença de Parkinson e esquizofrenia. Todavia, a sua baixa concentração na *Passiflora incarnata* e as propriedades estimulantes centrais de algumas β carbolinas, motivam alguma controvérsia em torno desta questão (CUNHA *et al.*, 2003).



Figura 5- Principais constituintes da espécie *Passiflora incarnata* (adaptada de SARRIS *et al.*, 2011).

Uso tradicional e Indicações terapêuticas atuais

O primeiro registo de aplicação medicinal de *Passiflora incarnata* data de 1840, com posterior ampla aplicação na medicina tradicional, em países europeus e da América, devido às suas propriedades sedativa e ansiolítica (CARLINI, 2003). O HMPC considera uma longa experiência da sua utilização tradicional bem documentada, durante pelo menos 30 anos, incluindo pelo menos 15 anos na Comunidade Europeia. Assim, concluiu que a eficácia dos respetivos medicamentos é plausível, embora careça de estudos complementares atualizados (EMA, 2009). A sua utilização tradicional inclui estados de irritabilidade e de ansiedade, insónias e transtornos nervosos, particularmente em indivíduos mais jovens (CUNHA *et al.*, 2007).

Bioatividade: Atividade farmacológica e Mecanismos de ação

Apesar da espécie oficial ser a *Passiflora incarnata*, outras espécies do mesmo género, como a *Passiflora edulis* e a *Passiflora alata*, apresentam numerosas publicações relativas às suas propriedades sedativas e ansiolíticas (CUNHA *et al.*, 2003). Contudo, as referidas publicações revelam uma insuficiente caracterização dos extratos, dificultando a identificação das espécies do género *Passiflora* que possuem atividade neurofarmacológica e dos respetivos componentes ativos (COLETA, *et al.* 2006). Contudo, atualmente, a eficácia da *Passiflora incarnata* no tratamento de transtornos associados à ansiedade apresenta evidência sustentada em ensaios clínicos conduzidos em humanos (LAKHAN e VIEIRA, 2010). Um estudo comparativo da eficácia de um extrato de flores de passiflora relativamente à benzodiazepina, oxazepam, em indivíduos que apresentavam ansiedade generalizada, evidenciou temporárias melhorias significativas, no grupo de indivíduos tratados com o referido extrato. Embora sejam necessários mais estudos comparativos, revisões de estudos evidenciam uma eficácia semelhante às benzodiazepinas (CUNHA *et al.*, 2007). Um estudo *in vitro* sobre os efeitos de um extrato seco de *Passiflora incarnata* no sistema GABA, evidenciou a inibição da captação do referido neurotransmissor e a afinidade de diversos flavonóides para os recetores GABA_A e GABA_B (APPEL *et al.*, 2011).

Efeitos secundários e toxicidade

Segundo a literatura disponível, os medicamentos à base desta planta são geralmente bem tolerados. Contudo, são referidos na literatura um caso de hipersensibilidade à planta, um caso de náusea e um de taquicardia. Também se considera a possibilidade de provocar sonolência (EMA, 2009).

Posologia e duração do tratamento

As recomendações constantes na monografia da *Comissão E Alemã* consideram que a administração de partes aéreas floridas secas de *Passiflora incarnata* ou suas preparações se deve encontrar entre 4 a 8 gramas, por dia, não excedendo 2 meses de tratamento. O regime terapêutico recomendado, pela ESCOP, em indivíduos adultos, considera a administração de 0,5 a 2 gramas de pó de planta, 2 a 4 vezes por dia ou 2,5 gramas, sob a forma de infusão (CUNHA *et al.*, 2007).

Suplementos à base de *Passiflora incarnata* no mercado português

Atualmente, no mercado português, não existem medicamentos à base *Passiflora incarnata* com AIM aprovada. Contudo, estão disponíveis suplementos à base desta planta, como as *Arkocápsulas Passiflora*[®], constituídas por 250mg de pó integral criotriturado das partes aéreas de *Passiflora incarnata*. As recomendações relativas à sua utilização consideram a administração de 2 cápsulas ao pequeno-almoço e ao jantar, em situações de ansiedade ou nervosismo, ou 2 cápsulas antes do jantar e 3 cápsulas ao deitar, em distúrbios de sono. Neste contexto, o aconselhamento farmacêutico também se revela imprescindível.

CONCLUSÃO

Atualmente, a crescente prevalência de transtornos associados à ansiedade nas sociedades ocidentais e os desagradáveis efeitos secundários reconhecidos dos medicamentos de síntese exigem uma investigação mais aprofundada no âmbito de alternativas terapêuticas que demonstrem segurança, eficácia e qualidade.

A aplicação das plantas medicinais no tratamento de perturbações associadas à ansiedade constitui uma alternativa eficaz e segura, desde que acompanhada de um adequado aconselhamento farmacêutico e ponderação das doses terapêuticas, efeitos secundários e possíveis interações farmacológicas. Contudo, o benefício terapêutico e a segurança da saúde pública podem ser colocados em risco, aquando da utilização das plantas medicinais, desprovida de aconselhamento profissional devidamente habilitado. Esta situação é agravada pela disponibilização de inúmeras formulações à base de plantas medicinais no mercado português, em diversos tipos de estabelecimentos comerciais.

Reconhece-se, portanto, a necessidade do farmacêutico se especializar nas indicações terapêuticas das diferentes plantas medicinais, nos respetivos efeitos secundários e nas eventuais interações farmacológicas. Contudo, também são necessárias investigações mais aprofundadas no que diz respeito aos dados científicos e clínicos, que suportem adequadamente a compreensão da eficácia e da segurança dos medicamentos à base de plantas.

BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 5th Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013, 1 de Junho 2013. [Acedido a 22 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: www.dsm.psychiatryonline.org
- APPEL, K.; ROSE, T.; FIEBICH, B.; KAMMLER, T.; HOFFMANN, C.; WEISS, G. - **Modulation of the γ aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L.** *Phytotherapy research*. Vol. 25. n. °6 (2011). p. 838-843.
- Arkocápsulas. **Detalhes do produto: Arkocápsulas *Passiflora*® , 230mg, cápsulas.** [Acedido a 9 de Julho de 2014]. Disponível na Internet em: www.arkocapsulas.pt
- BALDWIN D.; AJEL K. - **Development and evaluation of psychotropic drugs.** *Psychiatry*. n. °7. Vol. 6. (2007). p. 279-283.
- BIFFIGANDI, P.; CARLETTO, L. - **The new attitude of the European regulatory authorities about herbal medicinal products.** *Drug information journal*. Vol. 34. n. °3. (2000). p. 801-808.
- CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders.** *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. Vol. 51. n. °8. (2006). p. 8-22S.
- CAÑIGUERAL, S. - **Las monografías de calidad seguridad y eficacia en el uso racional de los preparados a base de plantas medicinales.** *Revista de fitoterapia*. Vol. 6. n. ° SI. (2006). p. 25-29.
- CARLINI, E. - **Plants and the central nervous system.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Vol. 75. n. °3. (2003). p. 501-512.
- CASSANO, G.; ROSSI, N.; PINI, S. - **Psychopharmacology of anxiety disorders.** *Dialogues in clinical neuroscience*. Vol. 4. n. °3. (2002). p. 271.
- CHARLTON, B. - **Self-management of psychiatric symptoms using over-the-counter (OTC) psychopharmacology: The S-DTM therapeutic model – Self-diagnosis, self-treatment, self-monitoring.** *Medical Hypotheses*. Vol. 65. n. °5. (2005) p. 823-828.
- COLETA, M.; BATISTA, M.; CAMPOS, M.; CARVALHO, R.; COTRIM, M.; LIMA, T.; CUNHA, A. - **Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents.** *Phytotherapy research*. Vol. 20. n. °12. (2006). p. 1067-1073.

- CUNHA, A.; TEIXEIRA, F.; SILVA, A.; ROQUE, O. - **Plantas na Terapêutica, Farmacologia e Ensaio Clínicos**, 1ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2007. ISBN: 9789723112245. p. 97-150.
- CUNHA, A.; TEIXEIRA, F.; SILVA, A.; ROQUE, O.- **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2003. ISBN: ISBN: 9789723114355. p. 21-25.
- DIAS, M.; SALGUEIRO, L. - **Interações entre preparações a base de plantas medicinais e medicamentos**. *Revista de Fitoterapia*. (2009). p. 5-22.
- DHAWAN, K.; DHAWAN, S.; SHARMA, A. -**Passiflora: a review update**. *Journal of ethnopharmacology*. Vol. 94. n. °1. (2004). p. 1-23.
- European Medicines Agency (EMA)- **Resumo do Relatório de Avaliação aprovado pelo HMPC: *Passiflora incarnata* L.** London. 2009. [Acedido a 30 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: www.emea.europa.eu
- FELGENTREFF, F.; BECKER, A.; MEIER, B.; BRATTSTOM, A. - **Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity**. *Phytomedicine*. Vol. 19. n. °13. (2012). p. 1216-1222.
- FURTADO, C. – **Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012)**. INFARMED. (2014). [Acedido a 30 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: www.infarmed.pt
- GORMAN, J.; - **Anxiety Disorders**. In: SADOCK, B.; SADOCK, V.; RUIZ, P., *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2000. ISBN: 0-683-30128-4. p. 2953-3092.
- HARSHA, S.; ANILAKUMAR, K. - **Anxiolytic property of *Lactuca sativa*, effect on anxiety behaviour induced by novel food and height**. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. Vol. 6. n. °1. (2013). p. 532-536.
- INFARMED- **Medicamentos à base de plantas**. 2014. [Acedido a 9 de Julho de 2014]. Disponível na internet em: www.infarmed.pt
- INFARMED- **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: *Valdispert*®, 125mg, comprimidos revestidos**. 2009. [Acedido a 4 de Maio de 2014]. Disponível na Internet em: www.infarmed.pt
- INFARMED- **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: *Livetan*®, 500mg, comprimidos revestidos por película**. 2011. [Acedido a 4 de Maio de 2014]. Disponível na Internet em: www.infarmed.pt

- INFARMED - **Estatística do Medicamento em 2004**. Lisboa. 2006. [Acedido a 4 de Maio de 2014]. Disponível na Internet em: www.infarmed.pt
- INFARMED- **Alerta de Segurança: Comercialização dos produtos farmacêuticos homeopáticos (PFH) contendo Kawa – kawa**. 2003. [Acedido a 30 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: www.infarmed.pt
- KESSLER, R.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; ALONSO, J.; CHATTERJI, S.; LEE, S; ORMEL, J.; ÜSTÜN, T.; WANG, P. - **Special articles. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys**. *Epidemiologia e psiquiatria sociale*. Vol. 18. n. °1. (2009). p. 23.
- KUMAR, D.; BHAT, A.; KUMAR, V.; Khan, N.; CHASHOO, A.; ZARGAR, M.; SHAH, Y. - **Effects of *Stachys tibetica* essential oil in anxiety**. *European Journal of Integrative Medicine*. Vol. 4. n. ° 2. (2012). p. e169-e176.
- LADER, M. - **Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified?** *European Neuropsychopharmacology*. Vol. 9. (1999). p. S399-S405.
- LAKHAN, S.; VIEIRA, K. - **Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review**. *Nutrition Journal*. Vol. 9. (2010). p. 42.
- LEE, Y.; WU, Y.; TSANG, H.; LEUNG, A.; CHEUNG, W. - **A systematic review on the anxiolytic effects of aromatherapy in people with anxiety symptoms**. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Vol. 17. n. °2. (2011). p. 101-108.
- MÖHLER, H. - **The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential**. *Neuropharmacology*. Vol. 62. n. °1. (2012). p. 42-53.
- NEMEROFF, C. - **The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders**. *Psychopharmacology bulletin*. Vol. 37. n. °4. (2002). p. 133-146.
- ORTIZ, L. - **A fantástica descoberta da estrutura do DNA faz 50 anos**. *Ciência e Cultura*. Vol. 55. n. °2. (2003). p. 22-22.
- PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto**. Lisboa: Diário da República. Série I, N.º167 (6297-6383), 2006.
- SARRIS, J.; PANOSSIAN, A.; SCHWEITZER, I.; STOUGH, C.; SCHOLEY, A. - **Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence**. *European Neuropsychopharmacology*. Vol. 21. n. °12. (2011). p. 841-860.
- VANIN, J.; - **Overview of Anxiety and the Anxiety Disorders**. In: VANIN, J.; HELSLEY, J.; MORGAN, D., *Anxiety Disorders: A Pocket Guide for Primary Care*, New Jersey: Humana Press, 2008, ISBN: 978-1-58829-923-9. p. 1-18.

- WHO- **Gender and women's mental health.** *Gender disparities and mental health: The facts.* 2006. [Acedido a 28 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: www.who.int/en/
- WHO- The WHO country summary series: Portugal - Effective and humane mental health treatment and care for all. 2009. [Acedido a 28 de Abril de 2014]. Disponível na Internet: www.who.int/en/
- YOU, J.; PENG, M.; SHI, J.; ZHENG, H.; LIU, Y.; ZHAO, B.; GUO, J. - **Evaluation of anxiolytic activity of compound *Valeriana jatamansi Jones* in mice.** *BMC complementary and alternative medicine.* Vol. 12. n. °1. (2012). p. 223.